Aus der WE Anatomie
der Freien Universität Berlin
Geschäftsführender Direktor:
Professor Dr. med. H.-J. Merker

DAS MORPHOLOGISCHE BILD DER NORMALEN SCHLEIMHAUT DES NASENSEPTUMS DER RATTE UND IHRE BEEINFLUSSUNG DURCH N-(TRANS-4-HYDROXY-CYCLOHEXYL)-(2-AMINO-3,5-DIBROMO-BENZYL)-AMIN(NA 872)

DISSERTATION

zur Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde
am Fachbereich Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Zahnarzt Karl-Walter Decius

aus Herford

1978

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544728_0050

Aus der WE Anatomie
der Freien Universität Berlin
Geschäftsführender Direktor:
Professor Dr. med. H.-J. Merker

DAS MORPHOLOGISCHE BILD DER NORMALEN SCHLEIMHAUT DES NASENSEPTUMS DER RATTE UND IHRE BEEINFLUSSUNG DURCH N-(TRANS-4-HYDROXY-CYCLOHEXYL)-(2-AMINO-3,5-DIBROMO-BENZYL)-AMIN(NA 872)

DISSERTATION

zur Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde
am Fachbereich Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Zahnarzt Karl-Walter Decius

aus Herford

Referent: Professor Dr. med. H.-J. Merker

Korreferent: Professor Dr. med. dent. H. Lenz

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereiches Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde der Freien Universität Berlin

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Promoviert am: 21.6.1978

Meinen Eltern

1. EINLEITUNG

1.1. Lichtmikroskopischer Aufbau der Nasenschleimhaut

1.2. Elektronenmikroskopischer Aufbau der Nasenschleimhaut
1.2.1. Rasterelektronenmikroskop
1.2.2. Transmissionselektronenmikroskop

1.3. Die Morphologie zur Erfassung des funktionellen Verhaltens
1.3.1. Die Nasenschleimhaut bei entzündlichen Veränderungen
1.3.2. Die Nasenschleimhaut nach Neurektomie
1.3.3. Die Nasenschleimhaut nach Laryngektomie oder Verschluß der Nasenlöcher
1.3.4. Der Einfluß von Hormonen und Pharmaka
1.3.5. Spezielle Untersuchungen zur sekretolytischen Wirkung von Bromhexin

1.4. Metabolite

1.5. Fragestellung dieser Arbeit

2. MATERIAL UND METHODE

2.1. Tierstamm und Applikation des Medikamentes

2.2. Präparation

2.3. Untersuchungsmethoden
2.3.1. Lupenvergrößerung
2.3.2. Semidickschnitte und Elektronenmikroskopie

3. ERGEBNISSE

3.1. Lupenvergrößerung

3.2. Semidickschnitte
3.2.1. Unbehandelte Ratten
3.2.2. Behandelte Ratten

3.3. Elektronenmikroskopische Befunde
3.3.1. Unbehandelte Ratten
3.3.2. Dosierung: 60 mg/kg Na 872 nach acht Stunden
3.3.3. Dosierung: 30 mg/kg/Tag Na 872 nach fünf Tagen

4. DISKUSSION

5. ZUSAMMENFASSUNG

6. LITERATURVERZEICHNIS

7. BILDTEIL

1. EINLEITUNG

1.1. Lichtmikroskopischer Aufbau der Nasenschleimhaut

Morphologische Arbeiten können als Ergänzung wichtige Beiträge über die Wirkungsweise und den Angriffspunkt von Pharmaka leisten.Dazu ist eine genaue Beschreibung der normalen Struktur des zu untersuchenden Gewebes erforderlich, von der ausgehend auf Veränderungen unter experimentellen Bedingungen geschlossen werden kann.

Die Nasenschleimhaut zeigt im lichtmikroskopischen Bereich einen Aufbau aus drei Schichten:
1. Das respiratorische Epithel
Dieses besteht aus einem mehrreihigen Epithel mit Flimmer- und Becherzellen,die bis an die Oberfläche reichen,sowie Basalzellen,die einer Basalmembran aufsitzen.Das Verhältnis der erstgenannten Zellen zueinander wechselt stark in den verschiedenen Regionen der Nase,doch allgemein kommen Flimmerzellen häufiger vor.Gelegentlich ist die Zahl der Becherzellen ebenso hoch (HOLOPAINEN 1967 , CLARA 1937).

Die Kerne der hochprismatischen Flimmerzellen liegen in der obersten Reihe des Epithels.Sie enthalten wenig Chromatin,ihr Umriß ist rundoval.Das Cytoplasma ist fein gekörnt aber recht homogen (CLARA 1937),manchmal finden sich kleine Vakuolen (HOLOPAINEN 1967).Apikal liegen zahlreiche Mitochondrien unterhalb von Basalknötchen (CLARA 1937) oder -körpern,von denen die Cilien ausgehen.Diese wurden bereits 1683 von ANTON DE HEIDE beschrieben,während LEEUVENHOEK 1695 die Flimmerbewegung beobachtete (TREMBLE 1962).Der Flimmerrasen im Lebendpräparat kann mit einem wogenden Kornfeld verglichen werden,wobei durch eine koordinierte Bewegung der Cilien der Schleimteppich in Richtung Nasopharynx transportiert wird (BARGMANN 1964).
Die Differenzierung scheint aus den Basalzellen zu

erfolgen (MESSERKLINGER 1958),da Mitosen in Flimmerzellen bisher kaum beobachtet wurden.Beim Foeten beginnt die Entwicklung der Flimmerzellen etwa vier Wochen vor der der Becherzellen (POULSEN et al. 1975).

Die Becherzellen oder sezernierenden Zellen zeigen je nach Sekretgehalt ein unterschiedliches Aussehen.Ihre Form gleicht in gefülltem Zustand einem Kelchglas.Der schmale Zellteil sitzt der Basalmembran auf,nach apikal schließt sich ein bauchiger Zellleib an.Der Kern ist rund oder oval und nach basal gedrängt.Das Cytoplasma ist besonders apikal wabig oder schaumig und überragt oft buckelförmig die restliche Epitheloberfläche;es kann Vakuolen enthalten (HOLOPAINEN 1967).Die entleerte Becherzelle hat dagegen die Form einer schmalen Zylinderzelle (MESSERKLINGER 1958). Histochemische Untersuchungen zeigten,daß in den Becherzellen ein unterschiedliches Sekret nachweisbar ist,wobei Zellen mit neutralen und auch mit sauren Mukopolysacchariden vorkamen (STURGESS et al. 1973 , NOGUEIRA et al. 1976). Relativ selten finden sich in der Nasenschleimhaut die sogenannten Intraepithelialen Drüsen,die aus einer knospenartigen Ansammlung von Becherzellen bestehen.Ihre Bildung wurde früher als ein pathologischer Vorgang angesehen,da sie zahlreich in Polypen und hypertrophischen Nasenmuscheln zu finden waren (HAJEK 1905).Heute jedoch werden sie als normale Erscheinungen betrachtet (MESSERKLINGER 1958).Ihre Bildung kann durch Pilocarpin induziert werden. Die Herkunft der Becherzellen ist noch nicht genau geklärt.Wahrscheinlich stammen sie von den undifferenzierten Basalzellen ab (RHODIN 1963).Sie könnten sich auch aus Flimmerzellen entwickeln,indem in deren Cytoplasma Sekretgranula entstehen (HAJEK 1905 , MERKER 1966).
Das Sekret auf der Schleimhautoberfläche besteht aus einer unteren dünnflüssigen serösen Schicht,in der sich die Cilien bewegen und einer oberen viskösen Lage,die auf den Enden der Cilien ruht (MESSERKLINGER 1958).

Die Basalzellen sind meist kegel-,keulen- oder pyramidenförmig,zum Teil mit fadenartigen Fortsätzen nach apikal. Die lichtmikroskopisch sichtbare Basalmembran hat eine Dicke von 1,6 bis 10 /um und besteht aus einem Geflecht von Gitterfasern,die in eine homogene Grundsubstanz eingebettet sind,und der eigentlichen - nur elektronenmikroskopisch sichtbaren - Basalmembran,die etwa 500 bis 2000 Å mißt (HOLOPAINEN 1967).

2. Die Tunica propria

An das respiratorische Epithel schließt sich die Tunica propria mit zahlreichen kleineren und größeren Drüsen an. Diese sind beim Menschen tubulo-alveolär aufgebaut und enthalten muköse und seröse Elemente,wobei die mukösen Drüsenzellen überwiegen (BARGMANN 1964).Auf dem anterioren cranialen Teil des Nasenseptums liegen etwa zwanzig rein seröse Drüsen,die als ein phylogenetisches Rudiment anzusehen sind,da sie bei einigen Tieren,z.B. bei Ratten,gut entwickelt sind (TOS 1976 ; KATZ et al. 1977).Ein weiterer Unterschied besteht in dem Fehlen von gemischten Drüsen. Stattdessen finden sich einige muköse Drüsen bei diesen Nagetieren,deren Ausführungsgänge am JAKOBSON'schen Organ enden (BOJSEN-MØLLER 1964).
Die Tunica propria enthält weiterhin ein lockeres Bindegewebe mit kollagenen,elastischen und Retikulin-Fasern, die in eine Grundsubstanz aus Proteoglycanen eingebettet sind.Dazwischen liegen Lymphozyten einzeln oder in Gruppen, Mastzellen,Plasmazellen,vereinzelt Leukozyten,ferner Nerven und Gefäße (HOLOPAINEN 1967).

3. Die Submucosa

Die Submucosa enthält zahlreiche Venengeflechte,in denen durch Sperreinrichtungen Blut aufgestaut werden kann.Sie regulieren die Weite des Nasenlumens und somit die Menge der durchströmenden Luft,wobei im Wechsel jeweils eine Nasenhälfte stark verengt ist,um eine Regeneration des Epithels zu erleichtern (BOJSEN-MØLLER 1971).

1.2. Elektronenmikroskopischer Aufbau der Nasenschleimhaut

1.2.1. Rasterelektronenmikroskop

In neuerer Zeit wurde die Nasenschleimhaut des Menschen im Rasterelektronenmikroskop untersucht (LENZ 1972 , MYGIND et al. 1973 , 1974 , MYGIND 1975 , SVEJDA et al. 1974). Dabei zeigt das respiratorische Epithel eine leicht wellige Oberfläche mit Flimmerzellen und cilienfreien Zellen mit Mikrovilli.
Die Flimmerzellen sind mit etwa 270 Cilien pro Zelle besetzt (SVEJDA et al. 1974),die alle gleich lang sind -etwa 4 bis 6 /um - und einen Durchmesser von 0,3 /um aufweisen. Die Zahl der Mikrovilli liegt höher,ihre Länge schwankt stark von Zelle zu Zelle.
Auf den cilienfreien Zellen beträgt ihre Anzahl etwa 300 bis 400.
Die Becherzellen zeigen je nach Sekretionsphase ein unterschiedliches Aussehen.Im entleerten Zustand sind sie apikal zusammengedrückt und ähneln den cilienfreien Zellen. Die mit zahlreichen Sekretgranula gefüllte Becherzelle hat dagegen eine glatte Oberfläche mit wenigen Mikrovilli-ähnlichen Ausstülpungen.Während der Sekretion tritt der Schleim halbkugelförmig oder polypenähnlich mit einer unregelmäßig-granulären Oberfläche hervor.Gleich nach der Entleerung entsteht ein runder oder leicht unregelmäßiger Hohlraum mit einer peripheren Erhebung,in dem Trennwände sichtbar sind. Unter pathologischen Bedingungen wie der perennialen Rhinitis sind die Becherzellen vermehrt (MYGIND et al.1974). Die stärksten Veränderungen treten bei der atrophischen Rhinitis auf,bei der sich das respiratorische Epithel großflächig in Plattenepithel umwandeln kann (MYGIND 1975).

1.2.2. Transmissionselektronenmikroskop

Eingehende Untersuchungen über die Ultrastruktur der Nasen- und Trachealschleimhaut liegen vor von ENGSTRÖM 1951 , BRETTSCHNEIDER 1958 , SPOENDLIN 1959 , RHODIN 1959,'63,'66 ,

BURIAN et al. 1963 , STOCKINGER 1963 , STOCKINGER et al. 1965 , CIRELI 1966 , JAHNKE 1972 , MATULIONIS et al. 1973 , LOO et al. 1974 , JEFFERY et al. 1975 .

Die Flimmerzellen sind in diesem Vergrößerungsbereich leicht an ihrem Cilienbesatz und hellen Cytoplasma zu erkennen. Apikal liegen dicht unter den Basalkörpern reichlich runde bis ovale Mitochondrien vom Cristatyp.Ribosomen können zahlreich sein;dagegen ist das endoplasmatische Retikulum spärlich ausgebildet und besteht vorwiegend aus mit Ribosomen besetzten Vesikeln (JAHNKE 1972).Zwischen Kern und Apex ist oft ein kräftig entwickelter Golgi-Apparat zu sehen. Gelegentlich treten in diesem Bereich elektronendichte lysosomenartige Körper und multivesikuläre Einschlußkörper auf (MATULIONIS et al. 1973).Das Plasmalemm ist zur Nachbarzelle hin stark gefaltet;der Zusammenhalt wird durch Desmosomen und Zonulae occludentes vermittelt.Gegen die Epitheloberfläche sind die Interzellularräume durch Schlußleisten -"terminal bars"- abgedichtet und unter normalen Bedingungen gegen einen Verlust von Gewebsflüssigkeit geschützt (TERRAHE et al. 1970).

Die Becherzellen zeigen ein wesentlich dichteres Cytoplasma. Die Ribosomen liegen oft in größeren Gruppen zusammen,das endoplasmatische Retikulum ist gut entwickelt.Supranucleär liegen häufig ein oder zwei Golgi-Felder,die aus mehreren flachen Säckchen sowie aus einem Hof mit zahlreichen 400 bis 1000 Å großen Vesikeln und Granula bestehen.Wenige längliche oder ovale Mitochondrien vom Cristatyp liegen überwiegend basal. Die Sekretgranula,die den apikalen Teil ausfüllen,zeigen ein unterschiedliches Bild.In vielen Zellen überwiegen helle Formen mit einer wabig-schaumigen Struktur,die oft konfluieren,in anderen Zellen finden sich bis 1,5 µm große membranbegrenzte elektronendichte Granula mit einem homogenen Inhalt (BRETTSCHNEIDER 1958).Aber auch Zwischenformen mit zentraler Verdichtung und peripherer Auflockerung des Sekrets kommen vor (MATULIONIS et al. 1973).

Daneben können in den Becherzellen lysosomenartige Granula sowie multivesikuläre Einschlußkörper enthalten sein.Die apikale Zelloberfläche ist oft mit wenigen Mikrovilli ähnlichen Cytoplasmafortsätzen besetzt,aber frei von Cilien.

Erst im Elektronenmikroskop wurde ein weiterer Zelltyp in Trachea und Nasenschleimhaut gefunden,der selten vorkommt und als Zelle mit Bürstensaum bzw. "brush-cell" bezeichnet wurde (BRETTSCHNEIDER 1958 , RHODIN 1959).
Die Oberfläche dieser Zelle ist mit zahlreichen Fortsätzen besetzt,die breiter und länger sind als die Mikrovilli der Nachbarzellen.Das Cytoplasma ist elektronendicht wie das der Becherzellen und enthält kleine Mitochondrien sowie oft etwa 0,4 /um große runde kontrastreiche Einschlüsse. Die Bedeutung und Funktion dieser Zelle ist noch ungeklärt, doch wird ihr eine resorptive Funktion zugesprochen.

Als "indifferente Zelle" (STOCKINGER 1963) oder "intermediate cell" (RHODIN 1966) wird eine Zellart bezeichnet, deren dichtes Cytoplasma eine ähnliche Ultrastruktur aufweist wie das der Basalzellen,die jedoch höher im Epithel liegt und eine mehr längliche,spindelige Form besitzt und häufig Mitosen zeigt.

Die Basalzellen besitzen große Kerne mit deutlichem Nucleolus.Endoplasmatisches Retikulum ist kaum vorhanden,selten ein Golgi-Feld und nur wenige Mitochondrien.Ribosomen kommen reichlich vor,ferner ausgeprägte Tonofibrillenbündel,die sich in die Desmosomen fortsetzen.Die weiten Interzellularräume werden von fingerförmigen Cytoplasmafortsätzen durchzogen (JAHNKE 1972).

In den unteren Luftwegen wurden weitere Zelltypen beschrieben - sogenannte CLARA-Zellen (CLARA 1937 , JEFFERY et al. 1975) sowie KULTSCHITZKY-Zellen mit "neurosekretorischen" Granula (BENSCH et al. 1965).

Die mukösen oder serösen Drüsenzellen der Glandulae nasales lassen in ihrer Feinstruktur nicht immer eine eindeutige Entscheidung der beiden Sekrettypen zu,da zahlreiche morphologische Zwischenstufen bestehen.Es ist daher sinnvoll, die Zellen nach ihrem Sitz innerhalb der Drüsenschläuche als Tubulus- oder Endstückzellen zu bezeichnen (TERRAHE 1970 , JAHNKE 1972).
Die Tubuluszellen beim Menschen sind meist dicht angefüllt mit großen grauen Mucigengranula,großen opaken Sekretkörnchen von durchschnittlich 1,5 /um und kleinen opaken Granula von 0,5 /um Durchmesser.Im sekretentleerten Zustand zeigt sich eine parallele Anordnung der ergastoplasmatischen Doppelmembranen im basalen Zelldrittel.Der Golgi-Apparat ist weit entfaltet und reich an Zisternenstapeln und vakuolären Hohlräumen,in denen die verschiedenen Aufbaustadien des Prosekrets bis zu reifen Sekretgranula sichtbar sind.
Die Endstückzellen sind meist in der Form der GIANNUZZI'schen Halbmonde gruppiert und haben ein unregelmäßig retikuliertes Ergastoplasma.Die endoplasmatischen Zisternen enthalten oft ein helles flocculentes Prosekret.Die Sekretgranula gleichen denen der Tubuluszellen,doch kommt zusätzlich noch eine helle Sekretphase zur Ausscheidung.

Über die Innervation der Nasenschleimhaut liegen ebenfalls morphologische Untersuchungen vor (CAUNA 1970,1975,CAUNA et al. 1972).Die Axonknoten der periacinären und intraepithelialen Nervenenden enthalten Ansammlungen von agranulären Vesikeln,die eine cholinerge Versorgung anzeigen.
In der Trachea sind dagegen auch intraepitheliale Axone mit einigen granulären Vesikeln beschrieben worden (JEFFERY et al. 1973),die in adrenergen Nerven vorkommen.
Die Arterien,Venen und Sinus zeigen eine doppelte autonome Innervation mit nicht myelinisierten Nervenfasern,die als Plexus in der Adventitia verteilt sind.In der Mehrzahl enthalten die Auftreibungen der Axone kleine granuläre Vesikel neben agranulären Formen.
In der Lamina propria kommen auch größere markhaltige Nerven mit einem Perineurium vor (JAHNKE 1972).

Diese morphologischen Befunde stimmen mit anderen experimentellen Ergebnissen überein (STURGESS et al. 1972 , CHAKRIN et al. 1973 , MALM 1974 , ÄNGGARD 1975 , BOAT et al 1975 , GROTE et al. 1976 , WILSON et al. 1976 , KENT et al. 1977).
Die Kapillaren der Lamina propria und des periglandulären Raumes zeigen ein gefenstertes Endothel mit einer porösen Basalmembran.Durch diesen Aufbau wird eine schnelle Passage ermöglicht (CAUNA et al. 1969).

1.3. Die Morphologie zur Erfassung des funktionellen Verhaltens

1.3.1. Die Nasenschleimhaut bei entzündlichen Veränderungen

Bei entzündlichen Veränderungen der Nasenschleimhaut ist im allgemeinen nicht nur das subepitheliale Bindegewebe verändert,sondern es zeigen sich auch Schädigungen im Epithelverband.
Die Becherzellen sind oft bei der chronischen allergischen Rhinitis vermehrt und hyperaktiv (MYGIND et al. 1974 , TOPPOZADA et al. 1975 , JAHNKE zit. n. MOGENSEN et al. 1976).Daneben treten leichte Veränderungen der Flimmerzellen auf.Die Interzellularräume sind erweitert,wobei eine Transsudation seröser Flüssigkeit durch die Zonulae occludentes der Oberfläche möglich wird (TERRAHE et al. 1970).

1.3.2. Die Nasenschleimhaut nach Neurektomie

Nach Ausschaltung des Sympathikus durch Stellatumblockade oder bei Sympathikuslähmung ergibt sich das klinische Bild der vasomotorischen Rhinitis mit Stimulation der Glandulae nasales neben einer Erweiterung und erhöhter Permeabilität der Gefäße.
Im elektronenmikroskopischen Bild sind die Interzellularräume des Epithels erweitert und mit Transsudat gefüllt, wobei die Schlußleisten noch intakt sind.Die Becherzellen enthalten vermehrt Sekretgranula.

Bei der Sympathikuslähmung ist das Ödem noch ausgeprägter, zum Teil zerfallen die Epithelzellen.Die Kerne sind oft geschwollen,die Becherzellen vermehrt und mit Sekretgranula normaler Größe stark angefüllt.
Das granuläre endoplasmatische Retikulum und die Golgi-Felder der Drüsenzellen sind dilatiert,die Mitochondrien zum Teil geschwollen und zeigen Cristolyse.Neben großen optisch leeren Vakuolen kommen vorwiegend unreife Sekretgranula mit flockigem Inhalt vor,die als Sekretvorstufen gedeutet werden (JAHNKE et al. 1977).
Nach Neurektomie des N. Vidianus,der die Nasenschleimhaut mit Fasern des autonomen Nervensystems versorgt,tritt bei Bestehen einer allergischen Rhinitis deutliche Besserung ein,das morphologische Bild wird normal (TOPPOZADA et al. 1976).

1.3.3. Die Nasenschleimhaut nach Laryngektomie oder Verschluß der Nasenlöcher

Nach Ausschaltung der Nasenatmung findet eine funktionelle Anpassung der Nasenschleimhaut statt.
Beim Menschen ist die Schleimhautoberfläche nach Laryngektomie livide verfärbt und feucht.Histologisch tritt nun auch im vorderen Nasendrittel ein Flimmerepithel auf.Die Becherzellen sind vermehrt und zeigen Zeichen einer Hypersekretion, während die Glandulae nasales vergrößert sind (JAHNKE 1972).
Beim Kaninchen ist die Zahl der Becherzellen nach experimentellem Verschluß eines Nasenloches auf der behandelten Seite vermehrt (HILDING et al. 1970).

1.3.4. Der Einfluß von Hormonen und Pharmaka

Die hohe Reaktionsbereitschaft der Nasenschleimhaut bereits auf kleine physiologische Veränderungen wird deutlich beim Vergleich von männlichen mit weiblichen Ratten oder während des Menstruationszyklus der weiblichen.So ist die Zahl der kleinen PAS-positiven Becherzellen bei weiblichen Tieren im Proöstrus und Östrus signifikant höher als im Diöstrus,

während sich die kleinen Alcianblau-positiven Becherzellen genau umgekehrt verhalten (HAYASHI et al. 1977).
Nach hoher Gabe von Östrogen beim Meerschweinchen konnte neben einer Metaplasie des respiratorischen Epithels eine Hyperplasie der Glandulae nasales nachgewiesen werden (HELMI et al. 1975).

Nach Gabe von Parasympathikomimetika wie Pilocarpin oder Carbachol werden im Elektronenmikroskop Zeichen der funktionell angeregten Drüsenzelle sichtbar wie Kern- und Mitochondrienschwellung,Erweiterung der Kanäle des endoplasmatischen Retikulums sowie Schlängelung und Wirbelbildung der Cytomembranen.Die Grundsubstanz erscheint aufgehellt, die Zelle ist von Prosekret überschwemmt,der Golgi-Komplex hypertrophiert.Große elektronendichte Sekretkörnchen sind vermindert,die kleinen nicht mehr vorhanden.Die großen grauen Granula verschwinden aus fast allen Zellen.Dafür treten vermehrt von glatten Membranen umgebene Sekretvakuolen auf,was als Hydrochylie gedeutet wird.Cytolysosomen sind schon nach kurzer Zeit zu sehen (TERRAHE 1970).
Auch im histochemischen Präparat treten nach Gabe von Pilocarpin deutliche Veränderungen auf,wobei sich alle sezernierenden Epithelzellen vermehren,besonders jedoch die kleinen PAS-positiven Zellen,die vorwiegend neutrale Mukopolysaccharide enthalten.Das Volumen des intrazellulären Sekretes steigt an.Die submucösen Drüsenzellen vergrößern sich ebenso wie der Durchmesser der Acini.In den mukösen Zellen ist die PAS-Reaktion verstärkt,während in den serösen die PAS-positiven Granula deutlicher erscheinen.
Der Sekretionsindex in Organkulturen ist nach Pilocarpin signifikant erhöht (STURGESS et al. 1973).

Dagegen sind nach Gabe von Atropin die Drüsenzellen überreich mit Sekret angefüllt,so daß die Mikrovilli verstrichen sind. Die endoplasmatischen Kanäle sind schmaler und enthalten eine elektronendichte Substanz.In den Endstückzellen sind die Vakuolen im Golgi-Feld vermindert.Dieses Bild wird als Ruhestadium der Zelle angesehen (TERRAHE 1970).

Auch der Einfluß eines Sympathikomimetikums auf das respiratorische Epithel ist untersucht worden (STURGESS et al. 1973). So lassen sich nach Gabe von Isoprenalin vermehrt Alcianblau-positive sezernierende Zellen nachweisen,was auf eine Vermehrung der sauren Sekretbestandteile deutet.Die Becherzellen enthalten ein größeres Sekretvolumen.Neben einer Vergrößerung der mukösen und serösen Drüsenzellen ist auch hier die Reaktion mit dem Farbstoff intensiver.

Weitere Untersuchungen behandeln den Einfluß von Histamin, Pollenantigen am sensibilisierten Versuchstier,Staphylokokkeninfektion und Allylformiat (TERRAHE 1970).
Größere Schädigungen treten nach Behandlung mit Zinksulfat (MATULIONIS 1975),Formalin und Ammoniak (BURIAN et al. 1963) auf,die bis zu regionärer Ausbildung von Plattenepithel führen können.

1.3.5. Spezielle Untersuchungen zur sekretolytischen Wirkung von Bromhexin

Über die sekretolytische und sekretomotorische Wirkung von Bromhexin liegen zahlreiche Untersuchungen vor (ARCH 1963 , BÜRGI 1964,1965 , GÜRTLER 1965 , HARADA et al. 1977).
In morphologischen Arbeiten wurde versucht,den Wirkungsangriff dieser Substanz zu klären (MERKER 1966,1967).
So vergrößern sich bei hoher Dosierung die Sekretgranula der Becherzellen im Trachealepithel der Ratte,wobei der Inhalt sich auflockert.Der Golgi-Apparat weitet sich aus, in diesem Bereich treten vermehrt multivesikuläre Einschlußkörper auf,eine Art primärer Lysosomen.Daneben finden sich Zeichen einer Umwandlung von Flimmerzellen in sezernierende Zellen.Vereinzelt werden Zellen mit langgestreckten Granula mit einem sehr elektronendichten Inhalt gesehen, die primäre Lysosomen darstellen.
Bei der menschlichen Nasenschleimhaut sind dagegen unter therapeutischer Dosis keine Veränderungen der Becherzellen erkennbar.Dafür überwiegen bei den Nasendrüsen,die die Hauptmenge des Sekretes bilden,Zellformen mit aufgelockerten

und vergrößerten Granula.Als Ursache für die Auflockerung werden Depolymerisationsvorgänge,einhergehend mit Wasseraufnahme,angenommen,wobei lysosomale Enzyme eine Rolle spielen sollen.
Diesen wird auch in einer anderen Arbeit (GIESEKING 1968) große Bedeutung zugesprochen,da in den Drüsenlichtungen der sero-mukösen Drüsen lysosomenartige Sekretgranula gefunden wurden,in deren Umgebung die Schleimmassen aufgehellt waren.
Die histochemische Untersuchung der Trachealschleimhaut bestätigte eine erhöhte Aktivität lysosomaler Enzyme wie der sauren Phosphatase,Esterase,Glucuronidase und Glucosaminidase.Durch die PAS-Alcianblau-Färbung wurde eine Verminderung der sauren Sekretbestandteile nachgewiesen,wobei die neuraminsäurehaltigen Glucoproteide vermehrt waren.Die Form der Becherzellen hatte sich geändert;es überwogen schmale Zellen,offenbar während verstärkter Schleimproduktion mit rascher Abgabe des Sekretes (AROLD et al. 1971). Diese Veränderung zugunsten neutraler Sekretbestandteile wurde schon früher gesehen (JANATUINEN et al. 1969).
Sowohl die Anzahl der Carboxyl-wie auch der Sulfatgruppen verminderten sich nach Gabe von Bromhexin.
Dagegen bleiben die Speicheldrüsen und die Becherzellen des Duodenums unbeeinflußt.

1.4. Metabolite

Durch Isolation der Abbauprodukte von Bromhexin aus dem Urin von Kaninchen und Vergleich mit synthetischen Substanzen konnten elf Metabolite unterschiedlicher Struktur dargestellt werden (SCHRAVEN et al. 1967).Bei der weiteren Untersuchung zeigte Metabolit VIII (Na 872) eine ausgeprägte Stimulation der Tracheobronchial-Sekretion,die die Wirkung der Muttersubstanz übertraf (ENGELHORN 1976). Daneben konnte noch eine Förderung der Cilienaktivität sowie eine Abnahme der Fadenbarkeit des Sekretes beobachtet werden (IRAVANI et al. 1974).Der Sekretionsvorgang nach

Applikation von Na 872 zeigt einen Soforteffekt,der schon nach wenigen Sekunden einsetzt,dann einige Minuten anhält mit anschließendem Abfall auf Normalwerte und einen Spät-effekt,der oft für Stunden anhält.
Morphologische Arbeiten über Na 872 liegen bisher nicht vor.

1.5. Fragestellung dieser Arbeit

Aus der vorhergehenden Aufstellung geht hervor,daß mit morphologischen Methoden Veränderungen an der Nasenschleim-haut nach sekretionsfördernden bzw. -hemmenden Substanzen erkennbar sind.Es soll daher der Versuch gemacht werden, die Wirkung von Na 872 mit Hilfe der Histologie und Elektro-nenmikroskopie zu erfassen.
Zu folgenden Fragen soll Stellung genommen werden:

Treten Veränderungen an Form und Inhalt bei den sezer-nierenden Zellen der Nasenschleimhaut auf?

Findet bei der Stimulation des Sekretflusses eine Umwandlung von Flimmerzellen in Becherzellen statt?

2. MATERIAL UND METHODE

2.1. Tierstamm und Applikation des Medikamentes

Die zur elektronenmikroskopischen Untersuchung verwendeten weiblichen Ratten mit einem Gewicht von 200 bis 230 Gramm gehörten zu einem Inzuchtstamm von BD 9 Tieren.Sie wurden in klimatisierten Räumen bei normalem Tag- und Nachtrhythmus gehalten und mit Altromin^{R}- Futter und Wasser ad libitum versorgt.
Die Gabe von Na 872 erfolgte bei zwei Tieren per Schlundsonde in einer Dosierung von 30 mg/kg Körpergewicht/Tag jeden Morgen gegen 10^{oo} Uhr über fünf Tage.Zwei Tiere erhielten das Lösungsmedium von Na 872 in gleicher Menge als Kontrolle. Gegen 18^{oo} Uhr am fünften Tag wurden die Ratten nach vorheriger Nembutal^{R}- Narkose dekapitiert.
Eine zweite Gruppe von zwei Tieren bekam das Medikament gegen 10^{oo} Uhr morgens in einer Dosierung von 60 mg/kg Körpergewicht per os.Zwei weitere Ratten erhielten das Lösungsmedium von Na 872 als Kontrolle. Nach acht Stunden wurden diese Tiere getötet.

Für weitere Untersuchungen und die Lupenvergrößerung wurden vier männliche Ratten mit einem Gewicht von 160 bis 190 Gramm vom Stamm BD 9/10 und vier männliche weiße Mäuse mit einem Gewicht von 45 bis 50 Gramm verwendet. Die eine Hälfte dieser Tiere wurde morgens mit 50 mg/kg Na 872 intraperitoneal über fünf Tage behandelt,die andere Hälfte erhielt das Lösungsmedium von Na 872 als Kontrolle. Am Abend des fünften Tages wurden die Tiere dekapitiert.

2.2. Präparation

Bei allen Gruppen wurde die Nasenschleimhaut sofort durch Einspritzen von einer modifizierten Karnofsky-Lösung (1,5 % Glutaraldehyd, 1,5 % Paraformaldehyd, Cacodylatpuffer, $CaCl_2$) in die Nasenlöcher anfixiert.

Das Nasenseptum wurde nach Abtrennung der Mandibula und Spaltung des Gaumendaches neben der Sutura palatina mediana herauspräpariert und in der angegebenen Karnofsky-Lösung fixiert.Vor der Weiterverarbeitung wurde die Septumschleimhaut vorsichtig von der knöchernen bzw. knorpeligen Unterlage abgetrennt.

Nasenseptum der Ratte (BOJSEN-MØLLER 1964)

Die gepunkteten Bereiche in Zone II mit serösen Drüsen und in Zone III mit mukösen Drüsen wurden für die Elektronenmikroskopie ausgewählt.

2.3. Untersuchungsmethoden

2.3.1. Lupenvergrößerung

Die Septen der BD 9/10 Ratten und der weißen Mäuse wurden noch vor der Weiterverarbeitung unter dem Tessovar von Zeiss bei zwei- bis fünffacher Primärvergrößerung photographiert (Film: Agfachrome 50 L). Nach 3 1/2 - facher Nachvergrößerung auf Papier wurden die Bilder ausgewertet.

2.3.2. Semidickschnitte und Elektronenmikroskopie

Die Schleimhautstücke für die Semidickschnitte und die

Elektronenmikroskopie wurden nach Entwässerung in aufsteigender Acetonreihe in Mikropal eingebettet.
Zur Orientierung und histologischen Kontrolle wurden Semidickschnitte (1 µm) mit dem LKB Ultrotom III gefertigt und mit Giemsa-Lösung gefärbt.
Dünnschnitte (500 Å) wurden mittels desselben Gerätes hergestellt, auf Lochblenden aufgefangen und mit Uranylacetat und Bleicitrat nach REYNOLDS nachkontrastiert.
Die elektronenoptische Untersuchung erfolgte mit dem Elmiskop EM 101 (Siemens) und dem EM 10 A/B (Zeiss) bei einer Strahlspannung von 80 KV und einer Primärvergrösserung von 2000 bis 16000. Nach 3 1/2 - facher Nachvergrößerung auf Papier wurden die Bilder ausgewertet.

3. ERGEBNISSE

3.1. Lupenvergrößerung

Während der Präparation der ersten Nasensepten fiel eine stark verminderte Füllung der großen Gefäße der Nasenschleimhaut bei den mit Na 872 über fünf Tage behandelten Ratten auf.Daraufhin wurden diese Befunde bei den folgenden BD 9/10 Ratten und weißen Mäusen berücksichtigt.Sie konnten verifiziert und photographisch dokumentiert werden.
Es zeigen sich große Unterschiede in der Ausprägung dieser Befunde,doch immer bleiben sie sichtbar,gleich welche Seite des Nasenseptums betrachtet wird.Im allgemeinen ist die Gefäßzeichnung der venösen Sinus bei den behandelten Tieren feiner.In einem Fall ist sogar nur der Hauptstamm des Gefäßbaumes deutlich gezeichnet,während die kleineren Seitenäste kaum Erythrozyten enthalten.

3.2. Semidickschnitte

3.2.1. Unbehandelte Ratten

Die Septumschleimhaut der unbehandelten Ratten besteht aus einem zweireihigen Zylinderepithel mit Flimmerzellen, Becherzellen und Basalzellen neben einigen selteneren Formen.
Die Becherzellen sind oft aufgebläht durch zahlreiche wabige Sekretgranula,die nur schwach angefärbt sind.
Ihre Form gleicht in gefülltem Zustand einem Kelchglas.
Der schmale Zellteil sitzt der Basalmembran auf,nach apikal schließt sich ein bauchiger Zellleib an,der sich zur Epitheloberfläche hin wieder verjüngt und diese um einige /um überragt.Der Zellkern ist rund oder oval und nach basal gedrängt.Seltener sind Becherzellen im sekretentleerten Zustand anzutreffen.Sie haben dann eine zylindrische Form.
Die hochzylindrischen Flimmerzellen sind in diesen Präparaten nur schwach angefärbt,wobei das Cytoplasma recht

homogen erscheint.Vereinzelt treten lysosomenartige Granula auf. Die nur wenig Chromatin enthaltenden Kerne liegen in der obersten Reihe des Epithels.Die apikale Zelloberfläche ist mit einem dichten Flimmerrasen bedeckt,der teilweise über die benachbarten Becherzellen ragt.
Die unterste Schicht des Epithels wird von den Basalzellen gebildet.Sie sitzen der Basalmembran großflächig auf und haben häufig die Form eines Kegels.Der Kern hat ein hohen Chromatingehalt und ist von wenig Cytoplasma umgeben.
Die Lamina propria der Kontrollen ist wie das Epithel auf allen Schnitten frei von pathologischen Infiltraten.Sie enthält tubuläre Drüsen vom serösen oder mukösen Typ mit unterschiedlich stark gefärbtem Cytoplasma der einzelnen Zellen.Vereinzelt sind große Ausführungsgänge der serösen Drüsen getroffen.
Die zum Teil dicht unter der Basalmembran liegenden venösen Sinus sind prall mit Erythrozyten gefüllt.
Vereinzelt sieht man größere Nerven im Bindegewebe,die von einem Perineurium umgeben sind und markhaltige und marklose Fasern führen.

3.2.2. Behandelte Ratten

Bei der Nasenschleimhaut der behandelten Ratten steht in beiden Gruppen (60 mg/kg über 8 Stunden ; 30 mg/kg/Tag über 5 Tage) eine veränderte Form der Becherzellen im Vordergrund.Diese haben überwiegend durch eine verminderte Anzahl von Sekretgranula die typische Becherform verloren und wirken eher schlank.
In den Flimmerzellen fällt besonders bei den kurz behandelten Tieren (60 mg/kg über 8 Stunden) eine Vermehrung der intensiv gefärbten lysosomenartigen Granula auf,deren Zahl in einer Schnittebene bis zu zehn pro Zelle betragen kann.
Die venösen Sinus der Lamina propria enthalten oft nur wenige und zum Teil auch gar keine Erythrozyten.
An den Zellen der tubulären Drüsen sind keine Veränderungen in diesem Vergrößerungsbereich zu erfassen.

3.3. Elektronenmikroskopische Befunde

3.3.1. Unbehandelte Ratten

Auch im Elektronenmikroskop sind die verschiedenen Zellen des respiratorischen Epithels gut zu unterscheiden. Das Verhältnis der Zellen zueinander ist starken Schwankungen unterworfen,doch bei grober Abschätzung scheinen die Flimmerzellen zahlenmäßig etwas zu überwiegen.
Diese besitzen im Vergleich zu den anderen Zellen nur eine geringe optische Dichte.Die Form ist hochzylindrisch mit einer Länge zwischen 10 bis 20 /um. An der Epitheloberfläche verbreitern sich die Flimmerzellen oft und ragen nach lateral ein wenig über die Becherzellen,so daß der Cilienteppich nur kleine Unterbrechungen zeigt.Die nur etwa 3 bis 4 /um langen Cilien entspringen aus den dicht unter der Oberfläche liegenden Basalkörpern.Dazwischen liegen zahlreiche etwa 2 /um lange Mikrovilli,die von der Zellmembran begrenzt werden.Gelegentlich finden sich auf ihrer Oberfläche dünne filamentäre Strukturen. Der Raum unter den Basalkörpern ist angefüllt mit ovalen bis länglichen Mitochondrien vom Cristatyp,zahlreichen Ribosomen, die oft in kleinen Gruppen angeordnet sind,wenigen etwa 70 bis 100 nm großen membranbegrenzten Vesikeln und einem Golgi-Feld,in dessen Nähe vereinzelt elektronendichte lysosomenartige Granula sichtbar sind.Das endoplasmatische Retikulum ist nur spärlich ausgebildet.Gelegentlich verlaufen etwa 20 nm breite Mikrotubuli parallel zur lateralen Zellgrenze. Die Kerne der Flimmerzellen besitzen ähnlich wie ihr Cytoplasma nur eine geringe optische Dichte und liegen relativ hoch im Epithel.Die Chromatinzone am Rand ist sehr schmal und nur selten tritt der Nucleolus deutlich hervor.In den basalen Anteilen des Cytoplasmas befinden sich neben dem Grundplasma nur einige Mitochondrien und Ribosomen.Die Flimmerzellen dehnen sich mit schmalen Zellfortsätzen bis an die Basalmembran aus.

Die Becherzellen besitzen dagegen ein Cytoplasma von einer hohen optischen Dichte.Der apikale Teil ragt oft einige /um über die Epitheloberfläche hinaus und ist mit wenigen Mikrovilli besetzt.Diese Hälfte der Zelle ist fast ausschließlich mit Sekretgranula unterschiedlicher Dichte angefüllt.Es überwiegen lockere und reife Formen mit einem filamentösen bis feingranulären Inhalt, die stellenweise noch von einer etwa 90 Å breiten Doppelmembran begrenzt sind.Ihre Größe beträgt etwa 0,5 bis 1,5 /um.Die Sekretgranula sind dicht zusammengedrängt und konfluieren stellenweise,so daß zwischen ihnen nur schmale Cytoplasmainseln mit einzelnen Ribosomen sichtbar sind.

Neben der eben beschriebenen Form treten Granula gleicher Größe mit einer aufgelockerten Randzone und einem meist zentral gelegenen dichten Kern auf,der ein unterschiedliches Ausmaß annehmen kann.Einige Becherzellen sind ausschließlich mit derartigen Granula angefüllt.Sie sind als Sekretvorstufen anzusehen.

Eine dritte Art von Sekretgranula,ebenfalls membranbegrenzt,hat im allgemeinen eine Größe bis zu 1 /um und einen elektronendichten Inhalt,der in sich homogen erscheint.

Die Zellen,die überwiegend die zwei zuletzt beschriebenen Formen enthalten,sind relativ schmal und befinden sich in der Phase der Sekretbereitung.In den bauchigen Becherzellen mit den lockeren Granula ist das Sekret bereits ausgereift und bereit zur Extrusion.

Supranukleär liegt oft ein ausgedehntes Golgi-Feld,bestehend aus mehreren flachen Säcken und einem Hof mit zahlreichen 400 bis 1000 Å großen Vesikeln mit einem Inhalt unterschiedlicher Dichte sowie einer geringen Zahl von elektronendichten Granula gleicher Größe.

Daneben finden sich Ribosomen einzeln oder in kleinen Gruppen.Das endoplasmatische Retikulum ist gut entwickelt, besonders an der lateralen Zellgrenze ziehen oft mehrere Stränge nach apikal bis in die Nähe der Sekretgranula. Ebenfalls in diesem Bereich sind gelegentlich Mikrotubuli sichtbar.

Erweiterungen der endoplasmatischen Räume sind kaum vorhanden.Der Abstand der ribosomenbesetzten Doppelmembranen beträgt etwa 200 bis 300 Å voneinander.Ihr Inhalt ist häufig sogar dichter als der der Sekretgranula.Er besteht aus feinen granulären sowie etwa 100 bis 200 Å langen fadenförmigen Strukturen mit einer Dicke von etwa 35 Å.
Die Ribosomen liegen einzeln oder in Gruppen (Polysomen) über die gesamte Becherzelle verteilt.
Die zahlreichen ovalen bis länglichen Mitochondrien vom Cristatyp findet man überwiegend in den basalen Zellabschnitten.
Gelegentlich treten bis zu 0,5 /um große elektronendichte lysosomenartige Granula auf,die von einer Doppelmembran begrenzt sind.
Die Kerne der Becherzellen sind weit nach basal gedrängt. Das Chromatin zeigt eine hohe optische Dichte und ist vermehrt im Bereich der Kernhülle lokalisiert.Oft tritt der Nucleolus deutlich hervor.Die Breite der perinukleären Zisterne beträgt 20 bis 50 nm.Sie ist mit einem wenig elektronendichten feingranulären Inhalt angefüllt.
Die Becherzellen enden an der Basalmembran,indem sich schmale Cytoplasmafortsätze zwischen die Basalzellen drängen.Gelegentlich sitzen der Membran dieser Zellen Hemidesmosomen auf.

Die Basal- oder Ersatzzellen sind der etwa 500 bis 1000 Å dicken Basalmembran breitbasig angelagert.Sie besitzen nur wenig Cytoplasma,dessen Dichte dem der Becherzellen gleicht.Freie Ribosomen sind reichlich vorhanden,während endoplasmatisches Retikulum und Golgi-Felder weitgehend fehlen.Ovale bis längliche Mitochondrien vom Cristatyp sind über das gesamte Cytoplasma verteilt,das mit einigen fingerförmigen Ausläufern in den Interzellularraum hineinreicht.Gelegentlich ziehen schmale Tonofibrillenbündel hoher optischer Dichte durch das Cytoplasma.
Der Kern erscheint sehr groß im Verhältnis zur Zellgröße

und ist überwiegend rund bis oval,zum Teil mit kleinen Einbuchtungen.Er besitzt ein dichtes Karyoplasma mit einem hohen Chromatingehalt.Häufig tritt der Nucleolus deutlich hervor.

Auf einzelnen Schnitten erscheinen kleine runde Lymphozyten mit dichtem Kern und einem schmalen hellen Cytoplasmasaum zwischen den ortsständigen Zellen des respiratorischen Epithels.Daneben treten vereinzelt globuläre Leukozyten mit zahlreichen kleinen Zellfortsätzen auf, die ein elektronendichtes Cytoplasma besitzen.Es ist angefüllt mit etwa 0,5 /um großen elektronendichten und homogenen Granula,die von einer Doppelmembran begrenzt sind sowie zahlreichen Ribosomen und einigen vesikulären Strukturen.Der Zellkern ist unregelmäßig geformt und gelappt.

Weitere Zellen des respiratorischen Epithels gelangten bei den unbehandelten Ratten nicht zur Darstellung,obwohl sie dort normalerweise vorkommen.Einige werden noch bei den behandelten Ratten vorgestellt und diskutiert.

Die Interzellularräume sind nach apikal durch Zonulae occludentes und adhaerentes abgedichtet.Der Zusammenhalt der Zellen wird weiterhin durch Desmosomen sowie durch ein oft stark gefaltetes Plasmalemm bewirkt.Nach basal sind die Interzellularräume zunehmend erweitert und werden von Cytoplasmafortsätzen aller hier vorkommenden Zellen durchzogen.

Relativ häufig sind besonders im Bereich der Basalzellen kleine marklose intraepitheliale Nerven unterschiedlicher Größe und Art anzutreffen,die von den Ausläufern der umgebenden Zellen umschlungen werden.Die meisten dieser von einer dünnen Membran umgebenen Nerven enthalten in ihrem wenig elektronendichten Axoplasma kleine rundliche Mitochondrien neben etwa 20 nm dicken Neurotubuli und Neurofilamenten.

Ein anderer Typ von Axonen enthält neben den kleinen etwa 0,1 bis 0,2 /um großen Mitochondrien zahlreiche etwa 35 bis 50 nm große agranuläre Vesikel und einige etwa 60 bis

100 nm große granuläre Vesikel,deren verdichtete Kernzone etwas exzentrisch liegen kann.
Seltener sind Axone,die neben Mitochondrien nur agranuläre Vesikel enthalten,wie sie in cholinergen Synapsen vorkommen.
Die Axone verlaufen entweder einzeln oder in kleinen Gruppen und zeigen weder eine Myelinscheide noch eine begleitende Schwann'sche Zelle.In der Übersicht ist etwa zwischen jedem dritten Interzellularraum ein intraepithelialer Nerv sichtbar.
Die Lage dieser feinen Nervenfasern ist nicht nur auf den basalen Bereich des respiratorischen Epithels beschränkt, sondern sie kommen auch vereinzelt bis dicht an die Epitheloberfläche hin vor.Oft nur wenige /um von den Zonulae occludentes entfernt drängen sie sich zwischen die Zylinderzellen,wo sie durch die geringe Dichte ihres Axoplasmas hervorstechen.

Die Lamina propria beginnt unterhalb der Basalmembran mit einer unterschiedlich dicken Schicht von Bindegewebszellen und -fasern,in die gelegentlich markhaltige und marklose Nerven mit zahlreichen Axonen und einer begleitenden Schwann'schen Zelle eingebettet sind.Einige kleinere Gefäße,die dicht an der Basalmembran liegen,zeigen auf der der Membran zugewandten Seite ein Endothel mit dicht nebeneinander liegenden Lücken.Dagegen ist das Endothel der großen venösen Sinus,die prall mit Erythrozyten angefüllt sind,geschlossen.
Die mittleren und tiefen Schichten der Lamina propria und der Submucosa werden überwiegend von den serösen und mukösen Drüsen beherrscht.Im elektronenmikroskopischen Bild ist eine Unterscheidung der Tubulus- und Endstückzellen sehr schwierig,da zahlreiche morphologische Zwischenstufen bestehen.Auch das Bild der Zellen,insbesondere aber die Dichte und der Inhalt des Ergastoplasmas,wandelt sich je nach Sekretionsphase.
Der basale Teil besonders der Tubuluszellen wird von den Doppelmembranen und Zisternen des rauhen endoplasmatischen

Retikulums (ER) beherrscht,dessen Stränge in der Ruhephase parallel nebeneinander gestaffelt sind und sehr dicht erscheinen.Während der Synthesephase wird die Zelle wesentlich heller,wenn die Zisternen durch Sekretvorstufen aufgebläht sind.Der Inhalt besteht aus wenig elektronendichten feingranulären bis filamentösen Strukturen.
Die Ribosomen liegen auf der äußeren den Zisternen abgewandten Seite der endoplasmatischen Membranen.
Zwischen den Hohlräumen des ER liegen zahlreiche längliche bis ovale Mitochondrien vom Cristatyp.
Das Golgi-Feld im mittleren Zelldrittel ist gut entwickelt mit Vakuolen wechselnder Größe,Mikrovesikeln und an ihren Enden keulenförmig aufgetriebenen Zisternen.Auf der konkaven Seite des Feldes liegen Sekretprodukte in verschiedenen Reifestadien,von umschriebenen Prosekretverdichtungen bis hin zu reifen dichten Sekretkörnchen.
Der mittlere und apikale Teil der Drüsenzellen wird von überwiegend elektronendichten membranbegrenzten Sekretgranula mit einer Größe von 0,5 bis 1,5 µm beherrscht. Daneben finden sich in geringer Zahl Granula etwa gleicher Größe mit einem lockeren feingranulären Material,das eine höhere Dichte besitzt als der Inhalt der endoplasmatischen Zisternen.Hervorzuheben ist noch,daß die Sekretgranula nicht so dicht wie in den Becherzellen liegen,sondern von zahlreichen Zellorganellen wie kleinen ribosomenbesetzten Vesikeln,glatten Membranen mit hellem Inhalt,rauhem endoplasmatischen Retikulum und freien Ribosomen umgeben sind.
Der Kern der Drüsenzelle liegt meist am Übergang vom basalen zum mittleren Zelldrittel.Er besitzt ein dichtes Karyoplasma und häufig einen Nucleolus.Die perinukleäre Zisterne ist relativ breit (100 bis 150 nm) und wird von zahlreichen Kernporen durchzogen.Stellenweise geht sie direkt in größere endoplasmatische Hohlräume über,deren Inhalt gleiche Strukturen aufweist.Zum Lumen der Tubuli hin ist die Oberfläche der Drüsenzellen mit einer unterschiedlichen Zahl von Mikrovilli besetzt.Die Zellen sind hier miteinander durch Schlußleisten verbunden.Nach basal

verläuft die Zellmembran mäanderförmig,wobei die zahlreichen Zellfortsätze miteinander verzahnt sind.Einzelne Desmosomen verstärken den Zusammenhalt.
Oft sind einzelne Axone von marklosen Nerven zwischen zwei Drüsenzellen oder zwischen der Basalmembran und einer Drüsenzelle sichtbar.Sie werden von Zellfortsätzen umschlungen mit einem Zwischenraum von etwa 20 nm,der optisch leer erscheint.Es treten die gleichen Typen von Nervenfasern auf wie im respiratorischen Epithel:
Axone mit Mitochondrien,Neurotubuli und Neurofilamenten;
Axone mit Mitochondrien,agranulären und granulären Vesikeln;
Axone mit Mitochondrien und agranulären Vesikeln.

3.3.2. Dosierung: 60 mg/kg Na 872 nach acht Stunden

In den Flimmerzellen fällt bei diesen so behandelten Ratten zunächst eine Vermehrung von runden lysosomenartigen Granula mit einer Größe von 0,1 bis 0,5 /um auf.Sie treten überwiegend in der Nähe des Golgi-Feldes auf,sind aber auch in anderen Teilen der Zelle zu finden.Teilweise sind membranartige Strukturen in ihnen enthalten.Einige Granula zeigen eine längliche Form mit Auftreibungen an den Enden, so daß sie Hanteln gleichen.Vereinzelt erscheinen kleine multivesikuläre Einschlußkörper mit einigen kleinen Vesikeln und einem hellen Inhalt.Zeichen einer Umwandlung in sezernierende Zellen werden nicht gesehen.Auch die Cilien zeigen ein normales Bild.
Die Becherzellen sind nach der Behandlung deutlicheren Veränderungen unterworfen.Sie erscheinen wesentlich schmaler durch einen verminderten Gehalt von Sekretgranula, die wie Luftblasen im Wasser aufzusteigen scheinen.Es kommen überwiegend Zellen mit lockeren Sekretgranula vor. Die lysosomenartigen Granula unterschiedlicher Größe sind zahlreicher vertreten als bei den Kontrollen.Ihre enge Beziehung zum Golgi-Feld ist deutlich.Durch die verminderte Anzahl der Sekretgranula dehnt sich das endoplasmatische Retikulum weit nach apikal aus,wobei der Raum an

den lateralen Zellgrenzen bevorzugt ist.In einigen sezernierenden Zellen sind die endoplasmatischen Räume geringgradig erweitert.
An den Basalzellen können dagegen keine Veränderungen festgestellt werden.
Auf einigen Schnitten sind hochzylindrische Zellen getroffen,die "brush-cells" gleichen.Die apikale Zelloberfläche ist mit etwa 1 /um langen und relativ dicken Mikrovilli besetzt.Das Cytoplasma ist dichter als das der Flimmerzellen und enthält besonders im apikalen Bereich zahlreiche Vesikel und Tubuli,deren Umgebung eine hohe optische Dichte aufweist.Die nächste Zone bis zum Kern wird beherrscht von großen Mitochondrien.Daneben kommen einige bis zu 0,4 /um große runde kontrastreiche Einschlüsse vor,die Lysosomen gleichen.Freie Ribosomen sind über das gesamte Cytoplasma verteilt,während die wenigen Doppelmembranen des rauhen endoplasmatischen Retikulums auf den Bereich um den Zellkern beschränkt sind.In ihren Hohlräumen läßt sich kein deutlicher Inhalt ausmachen.Der Zellkern ist oval mit kleinen Buchten und zeichnet sich durch einen geringen Chromatingehalt aus.Die lateralen Zellgrenzen besitzen eine ähnliche Struktur wie die der benachbarten Epithelzellen mit zahlreichen Cytoplasmafortsätzen und apikaler Abdichtung durch Schlußleisten.
Neben den eben beschriebenen Zellen findet sich eine Zelle mit atypischer Struktur.Sie besitzt ein helles Cytoplasma wie die Flimmerzellen,aber keine Cilien.Der kuppelförmig über das übrige Epithelniveau hervortretende Zellfortsatz ist mit Mikrovilli unterschiedlicher Breite besetzt.Dicht unter der Oberfläche liegen einige kleine etwa 0,3 /um große Sekretgranula mit teilweise noch erhaltener Membran. Der Inhalt weist eine lockere Struktur auf und gleicht dem der reifen Sekretgranula der Becherzellen.Das Cytoplasma enthält Mitochondrien vom Cristatyp,kleine runde sowie auch hantelförmige lysosomenartige Granula,Ribosomen einzeln oder in kleinen Gruppen (Polysomen) ,endoplasmatische Doppelmembranen mit elektronendichtem Inhalt sowie

einen multivesikulären Einschlußkörper.
Dagegen sind an den Drüsenzellen der Lamina propria keine morphologischen Veränderungen nach Applikation von Na 872 in dieser Dosierung erfaßbar.

3.3.3. Dosierung: 30 mg/kg/Tag Na 872 nach fünf Tagen

Auch bei diesem Langzeit-Versuch zeigen sich deutliche morphologische Veränderungen.
In den Flimmerzellen sind bei dieser Dosierung wieder die von einer typischen Membran umgebenen lysosomenartigen Granula vermehrt.Häufig sind in den Granula Membranstrukturen sichtbar,womit sie besser als sekundäre Lysosomen anzusprechen wären.Bevorzugt treten sie in der Nachbarschaft des Golgi-Feldes auf.Besonders auffällig ist auch eine Vermehrung der multivesikulären Einschlußkörper in einigen Flimmerzellen.Teilweise erscheinen sie gleich in Vierergruppen nebeneinander,wobei die einzelnen membranbegrenzten Körper eine unterschiedliche Zahl von etwa 40 nm großen Vesikeln enthalten.
Die Becherzellen besitzen oft eine schlanke Form.Sekretzungen,die über das eigentliche Epithelniveau hinausragen, sind selten. Die wenigen Sekretgranula bestehen häufig aus unreifen elektronendichten Formen,zum Teil mit aufgelockerter Randzone.Einige Zellen enthalten ausschließlich Granula,die in ihrer Dichte den lysosomenartigen Granula der Flimmerzellen entsprechen und nur einen Durchmesser von etwa 0,4 µm aufweisen.Vereinzelt treten multivesikuläre Einschlußkörper auf. Häufig zeigt der Inhalt der flachen Säcke des Golgi-Feldes eine hohe optische Dichte. Das rauhe endoplasmatische Retikulum ist weit entfaltet.

Ein weiterer Befund soll noch angeführt werden:
Dicht neben dem Kern einer Flimmerzelle,von Cytoplasmafortsätzen umschlossen,liegt ein Zellfortsatz mit einem hellen Cytoplasma,der mit zahlreichen etwa 120 bis 190 nm großen membranbegrenzten elektronendichten Granula

vollgepackt ist.Diese erscheinen in sich homogen mit einer helleren Randzone.Derartige Granula kommen in KULTSCHITZKY-Zellen bzw. ihrem Gegenstück im Bronchialepithel vor.

Die Drüsenzellen der Lamina propria bleiben unter dem Einfluß von Na 872 ohne Veränderungen.
Die großen Ausführungsgänge der serösen Drüsen werden von einem einschichtigen hochzylindrischen Epithel ausgekleidet. Das Cytoplasma der Epithelzellen besitzt eine unterschiedliche optische Dichte,doch überwiegen Zellen mit einem hellen Cytoplasma.Es ist mit zahlreichen Mitochondrien und kleinen Vesikeln angefüllt,aber ohne Sekretgranula. Lysosomenartige Granula sind zahlreich vorhanden.Zum Lumen der Ausführungsgänge hin sind die Zylinderzellen mit Mikrovilli besetzt.

4. DISKUSSION

Nach den bisher vorliegenden Literaturhinweisen beruht die Wirkung von Na 872 vorwiegend auf einer Stimulation der Tracheobronchial-Sekretion (IRAVANI et al. 1974). Diese Wirkung konnte in unserer morphologischen Untersuchung an der Nasenschleimhaut bestätigt und durch weitere Befunde ergänzt werden.

Vorab sollen einige methodenkritische Bemerkungen vorausgeschickt werden.Nach Abschluß der elektronenmikroskopischen Befunde wurde eine histochemische Studie über das Verhalten der Epithelzellen der Trachea während des Menstruationszyklus veröffentlicht (HAYASHI et al. 1977).Es treten danach Schwankungen in der Zahl der verschiedenen Typen von Becherzellen während und in Abhängigkeit des Zyklus auf.Auch zwischen männlichen und weiblichen Ratten bestehen signifikante Unterschiede. Eine große Bedeutung in Bezug auf unsere Befunde kann dieser Umstand nicht erlangen,da in unseren Befunden in erster Linie die Zahl der Sekretgranula bei den behandelten Ratten verändert war und nicht die Zahl der sezernierenden Zellen.Weiterhin wurden in den verschiedenen Gruppen mehrere Tiere untersucht,wobei innerhalb der einzelnen Gruppen keine Unterschiede festgestellt werden konnten. Die Entnahmestellen für die einzelnen Präparate waren annähernd gleich,da sich das olfaktorische Epithel durch eine gelbliche Pigmentierung deutlich abhob und neben der caudalen und cranialen Begrenzung des Nasenseptums als weitere Bezugslinie diente.
Die durch den N. sympathikus im Wechsel ablaufende Verengung je einer Hälfte des Nasenlumens (BOJSEN-MØLLER 1971) wurde dahingehend berücksichtigt,daß die Schleimhaut beider Septumseiten untersucht wurde.

Unabhängig von den verschiedenen Typen von sezernierenden Zellen des respiratorischen Epithels lassen sich regelmäßig

auftretende Veränderungen nach Applikation von Na 872 feststellen.
So kann die Zahl der Sekretgranula einer Becherzelle im elektronenmikroskopischen Bild sehr gut ausgezählt werden. Unter der Behandlung mit Na 872 tritt eine deutliche Verminderung der Zahl der Sekretgranula auf.Dieses führt zum Verlust der typischen Becherform,so daß die Zellen überwiegend schlank wirken.Da die Menge des abgegebenen Sekretes wahrscheinlich nicht vermindert ist,sondern - wie in der Tracheal- und Bronchialschleimhaut - eine Stimulation der Sekretion stattfindet (IRAVANI et al. 1974),muß aus der morphologisch sichtbaren geringen Anzahl der Sekretgranula in den Becherzellen der Nasenschleimhaut der behandelten Ratten geschlossen werden,daß eine vermehrte Entleerung stattfindet. Allein mit morphologischen Methoden kann nicht erfaßt werden,ob die Syntheserate der Becherzellen erhöht ist.Doch könnte für diesen Punkt die leichte Erweiterung des endoplasmatischen Retikulums (ER) sprechen. Ähnliche Befunde konnten an den tubulären Drüsen der Nasenschleimhaut bei erhöhter Syntheseleistung beobachtet werden (TERRAHE 1970). Die bereits beobachtete Stimulation der Sekretion nach Anwendung von Na 872 in der Tracheal- bzw. Bronchialschleimhaut (IRAVANI et al. 1974) stützt die hier vorgetragene Deutung unserer elektronenmikroskopischen Bilder von der Nasenschleimhaut.

Für die Zunahme der lysosomenartigen Granula in den Flimmer- und Becherzellen der Nasenschleimhaut bei den behandelten Ratten sind causale Faktoren und die funktionelle Bedeutung unbekannt.Da die Fadenbarkeit des Sekretes nach Applikation von Na 872 im Bronchialsekret abnimmt (IRAVANI et al. 1974), könnten lysosomale Enzyme an der Spaltung der Mukopolysaccharide des Schleimes auch hier beteiligt sein.Zweifellos kann angenommen werden,daß die meisten Sekretgranula zusätzlich - möglicherweise zur Lösung des Sekretes - saure Phosphatasen,also lysosomale Enzyme enthalten (MERKER 1967). Eine andere Möglichkeit besteht darin,daß der Polymerisationsgrad des Sekretes bereits während der Synthese verändert

wird.Das würde eine geringere Kettenlänge oder einen geringeren Sulfatierungsgrad,der bereits bei der Bildung der Moleküle programmiert wird,bedeuten.
Da bei den behandelten Ratten neben den lysosomenartigen Granula auch zahlreiche Cytolysosomen in den Flimmerzellen auftreten,kann darüberhinaus ein Umbau von Zellen nicht ausgeschlossen werden.Es könnte in diesem Zusammenhang an eine Umwandlung von Flimmerzellen zu Becherzellen gedacht werden, nicht nur an eine Neudifferenzierung aus unreifen Vorstufen (MERKER 1966). Inwieweit auch diese atypischen Zellen hieran beteiligt sind,kann nicht entschieden werden.Da ihre Zahl gering ist,können sie aber funktionell kaum Bedeutung erlangen.

Die vermehrt vorkommenden multivesikulären Einschlußkörper (MVB) bei den behandelten Ratten können eine Sonderform der Lysosomen darstellen.Eine Mitwirkung bei phagocytotischen als auch bei sekretorischen Vorgängen kann für diese Strukturen angenommen werden (MERKER 1965).Somit könnte für die multivesikulären Einschlußkörper alles gelten,was bereits zu den Lysosomen angeführt wurde,angefangen von einer Sekretolyse bis hin zum Umbau von Zellen mit Einschmelzungsvorgängen.

Die Qualität der Sekretgranula in den sezernierenden Zellen des respiratorischen Epithels wechselt sehr stark.
Daher wurde bereits für das Trachealepithel von Ratten eine Unterteilung sezernierender Zellen in "epitheliale seröse Zellen", CLARA-Zellen und die eigentlichen Becherzellen mit lockeren Granula vorgenommen (JEFFERY et al. 1975). Diese Einteilung sollte rein morphologisch gesehen werden,da zahlreiche Übergangsformen zwischen den "epithelialen serösen Zellen" und den eigentlichen Becherzellen existieren.
Die unterschiedliche Dichte der Sekretgranula kann auf verschiedene Funktionsstadien der einzelnen Zellen deuten. Kurz vor der Ausschleusung der Sekretgranula kann eine Auflockerung ihres Inhalts durch lysosomale Enzyme stattfinden (MERKER 1966). Durch den nun niederpolymeren Zustand des Sekretes

steigt die Wasserbindungsfähigkeit,und es tritt eine Auflockerung der Sekretgranula ein.
Da das Bild der Sekretgranula bei den behandelten und unbehandelten Ratten stark wechselt,kann zu diesem Punkt allein mit den Mitteln der Elektronenmikroskopie keine Aussage getroffen werden.

Einige weitere Zelltypen des respiratorischen Epithels,die auch unter Normbedingung nur sehr selten zu treffen sind, wurden ganz vereinzelt bei den behandelten Ratten gesehen. Es handelte sich dabei um Zellen mit Bürstensaum (brush-cells), atypische helle Zellen mit Sekretgranula und ohne Cilien, sowie wahrscheinlich um eine KULTSCHITZKY-Zelle.
Ein Zellfortsatz in einem der Bilder (Abb. 30, Inset) mit einem hellen Cytoplasma und zahlreichen etwa 120 bis 190 nm großen elektronendichten Granula stammt mit hoher Wahrscheinlichkeit von einer derartigen KULTSCHITZKY-Zelle.Ihre Ausläufer reichen pseudopodenartig bis 12 /um in den Interzellularraum.Diese Zellen wurden beim Menschen im Bronchialepithel (BENSCH et al. 1965) und bei der Ratte in der Trachea gefunden (JEFFERY et al. 1975).Über die Bedeutung dieser Zelle besteht noch weitgehend Unklarheit.Es wird vermutet, daß die Granula vom neurosekretorischen Typ sind und in Analogie zu Bronchial- und Darmkarzinomen ein oder mehrere biogene Amine oder Kinine enthalten (BENSCH et al. 1965).

Aus dem vereinzelten Vorkommen dieser sog. seltenen Zellen nur bei den behandelten Ratten dürfen jedoch keine Schlüsse gezogen werden,da es sich hierbei um ein statistisches Problem handelt.Die geringe Erfassungsquote im Elektronenmikroskop verhindert eine Untersuchung des Effektes von Na 872 auf diese Zellen. Sie sollen deshalb hier nicht weiter berücksichtigt werden.

Eine wichtige Frage bleibt noch zu klären:
Kann eine derartige Stimulation der Sekretion nach Applikation von Na 872 allein durch die Becherzellen des respiratorischen Epithels bewirkt werden,deren Zahl doch um ein

Vielfaches geringer ist,als die der Drüsenzellen der Lamina propria?
Hierzu ist zu bemerken,daß die Ausführungsgänge der Drüsen bei Ratten nur in bestimmten Anteilen der Nasenhöhle münden,so z.B. die der serösen Drüsen im Vestibulum,die der mukösen im Jakobson'schen Organ (BOJSEN-MØLLER 1964).
Es wird deshalb diskutiert,daß die Drüsen eine andere Funktion als die Becherzellen haben,z.B. die serösen Drüsen die Funktion der Befeuchtung der Atemluft.Der eigentliche Schleimteppich ruht überwiegend von den Becherzellen und den BOWMAN'schen Drüsen des olfaktorischen Epithels her.

Schließlich soll der auffällige Befund an den venösen Sinus des Nasenseptums behandelt werden,der reproduzierbar ist und in einer vermehrten Blutfüllung und Weite der großen Gefäße der Septummukosa bei den Kontrolltieren besteht.
Der Mechanismus für die verminderte Blutfüllung in den venösen Sinus bei den behandelten Tieren ist ungeklärt.
Es könnte sich hierbei um eine direkte Gefäßwirkung von Na 872 handeln.Dafür sprechen Befunde,die zeigen,daß die Blutdrucksteigerung bei gemeinsamer Gabe von Adrenalin und Na 872 höher liegt,als bei alleiniger Gabe von Adrenalin (ENGELHORN 1976). Dieser Befund sollte noch mit physiologischen Mitteln überprüft werden.

Nach den bisher vorliegenden Literaturhinweisen sind die Nerven der Nasenschleimhaut wenig beachtet worden.Die große Zahl und die verschiedenen Endformationen der marklosen Axone sind besonders im Hinblick auf das funktionelle Verhalten der Epithel- und Drüsenzellen der Nasenschleimhaut von großer Bedeutung.
Ausführliche Untersuchungen über die Identifikation von autonomen Nervenendigungen sind von RICHARDSON durchgeführt worden (RICHARDSON 1966). Danach sind Axone mit agranulären Vesikeln cholinerger Art. Granuläre Vesikel mit einem zentralen dichten Kern kommen dagegen in adrenergen Nerven vor. Diese Vesikel stellen sich oft nur in geringer Zahl dar,

weil ihr Inhalt bei der von uns angewandten Fixierung sehr leicht ausgewaschen wird.Daher sind bisher nur cholinerge Axone im Drüsenepithel der Nasenschleimhaut nachgewiesen worden (CAUNA et al. 1972).
In der Trachea sind cholinerge und adrenerge Nervenendigungen dagegen schon seit einigen Jahren bekannt (JEFFERY et al. 1973) und quantitativ untersucht worden.
Da an den Endformationen der Axone keine deutlichen Verdichtungen zu benachbarten Zellen erkennbar sind,kann eine Ausschüttung der Vesikel in den Interzellularraum angenommen werden.
Eine besondere Bedeutung erlangt dieser von uns nachgewiesene Befund der doppelten autonomen Nervenversorgung des respiratorischen Epithels und der tubulären Drüsen in erster Linie im Hinblick auf das funktionelle Verhalten der Nasenschleimhaut.
So sollte die Ätiologie einiger Erkrankungen der Nasenschleimhaut wie z.B. der vasomotorischen Rhinitis unter Berücksichtigung der sympatischen Innervation überdacht werden.
Auch therapeutisch könnten sich Folgerungen ergeben,da Qualität und möglicherweise auch die Quantität des Sekretes durch Sympathomimetika bzw. -lytika beeinflußt werden können, die bisher im Hinblick auf die Gefäßwirkung an den nasalen Schwellgeweben eingesetzt wurden.
An den Bronchialdrüsen bzw. am Trachealepithel tritt unter der Wirkung von Sympathomimetika bzw. Beta-Rezeptor-Blockern keine Stimulation der Sekretion auf (STURGESS et al. 1972, CHAIKRIN et al. 1973). Jedoch soll sich am Bronchialepithel unter der Wirkung von Isoprenalin die Qualität des Sekretes dahingehend ändern,daß sich der Anteil der sauren Glykoproteine an der Gesamtmenge des Sekretes erhöht.Diese drückt sich morphologisch in einer Vermehrung der Alcianblau-positiven Becherzellen aus (STURGESS et al. 1973).
Die Wirkung dieser zuletzt aufgeführten Substanzen auf die Nasenschleimhaut sollte noch mit biochemischen und physiologischen Methoden untersucht werden,um die Rolle der in dieser Untersuchung nachgewiesenen sympathischen Innervation der Septummukosa aufzuklären.

5. ZUSAMMENFASSUNG

An weiblichen Ratten des Stammes BD 9 wurde die Wirkung von N-(trans-4-hydroxy-cyclohexyl)-(2-amino-3,5-dibromo-benzyl)-amin (Na 872), eines Metaboliten von Bromhexin, in unterschiedlicher Dosierung und Applikation auf die Nasenschleimhaut licht- und elektronenmikroskopisch untersucht. Dabei zeigten sich unter der Wirkung des Medikamentes ausgeprägte Veränderungen an den Becher- und Flimmerzellen des respiratorischen Epithels,während die Zellen der tubulären Drüsen der Lamina propria offenbar unverändert blieben.

Bei einer Dosierung von 60 mg/kg Körpergewicht Na 872 per os über acht Stunden waren in den Flimmerzellen der Septumschleimhaut lysosomenartige Granula unterschiedlicher Form vermehrt.
Die Becherzellen zeigten eine schmalere Form durch einen verminderten Gehalt an Sekretgranula sowie eine Vermehrung von lysosomenartigen Granula besonders in der Nähe der weit entfalteten Golgi-Felder.Zum Teil waren die endoplasmatischen Räume geringgradig erweitert.

Der Langzeit-Versuch über fünf Tage in einer Dosierung von 30 mg/kg/Tag Na 872 ergab ebenfalls deutliche Veränderungen gegenüber den unbehandelten Ratten.
So trat in den Flimmerzellen eine Vermehrung der lysosomenartigen Granula auf.Teilweise zeigte ihr Inhalt Teile von Membranstrukturen,womit diese Granula als sekundäre Lysosomen oder Cytolysosomen angesprochen werden müssen. Auffällig war auch eine Vermehrung von multivesikulären Einschlußkörpern,die zum Teil in Gruppen auftraten.
Die Becherzellen besaßen bei dieser Dosierung wiederum eine schlanke Form.Häufig bestanden die wenigen Sekretgranula aus unreifen elektronendichten Formen,die den lysosomenartigen Granula der Flimmerzellen in Größe und Form glichen.Andere Sekretgranula zeigten oft eine zentrale Verdichtung ihres Inhalts mit einer aufgelockerten Randzone.Das endoplasmatische Retikulum der Becherzellen war häufig weit entfaltet

und dehnte sich bis in das apikale Zelldrittel aus.

Der Wirkungsmechanismus von Na 872 bleibt weitgehend unklar. Aus den vorliegenden Befunden kann lediglich geschlossen werden,daß eine Entleerung der Becherzellen des respiratorischen Epithels unter der Wirkung von Na 872 eintritt.

Ein zufällig beobachteter Nebenbefund an den venösen Sinus der Septumschleimhaut konnte bei später untersuchten Ratten und Mäusen verifiziert und dokumentiert werden. Es trat bei einer Dosierung von 50 mg/kg/Tag Na 872 intraperitoneal über fünf Tage eine verminderte Füllung und Gefäßweite der venösen Sinus auf.Ob es sich hierbei um eine direkte Gefäßwirkung des Medikamentes handelt,muß noch geklärt werden.

Die Art und Häufigkeit von intraepithelialen Nerven der Nasenschleimhaut und der Nasendrüsen verdienen Beachtung. So treten hier drei verschiedene Arten von Axonen ohne Markscheide auf,hier aufgeführt nach der Häufigkeit ihres Vorkommens:

1. Axone mit Mitochondrien,Neurotubuli und Neurofilamenten, die wahrscheinlich afferent sind.
2. Axone mit Mitochondrien,agranulären und granulären Vesikeln,wie sie in Endformationen von sympathischen Nerven vorkommen.
3. Axone mit Mitochondrien und agranulären Vesikeln,die cholinerger Art sind.

Dabei findet sich im Basalbereich des respiratorischen Epithels etwa in jedem dritten Interzellularraum ein Nerv eines jener drei Typen.Somit wird die hohe Reaktionsbereitschaft der Nasenschleimhaut schon auf kleinste Reize verständlich.

Auf das wahrscheinliche Vorkommen von KULTSCHITZKY-Zellen im Basalbereich des respiratorischen Epithels wurde hingewiesen.

6. Literaturverzeichnis

ÄNGGARD, A.
Parasympathetic control of blood circulation and secretion in the nasal mucosa
Rhinology 13:147 (1975)

ARCH, F.
Klinische und klinisch-experimentelle Untersuchungen zur Beurteilung des Broncho-Sekretolytikums N-Cyclohexyl-N-methyl-2-amino-3,5-dibrom-benzyl-ammoniumchlorid
Arzneim.-Forsch. (Drug-Res.) 13: 480 (1963)

AROLD, R.,SCHÄTZLE, W.
Histochemische Untersuchungen der Trachealschleimhaut von Meerschweinchen nach medikamentöser Sekretionsanregung
Arch. klin. exp. Ohr.-,Nas.-,Kehlk. Heilk. 197: 307 (1971)

BARGMANN, W.
Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen
Georg Thieme Verlag,Stuttgart,5.Auflage 1964

BENSCH, K.G.,GORDON, G.B.,MILLER, L.R.
Studies on the bronchial counterpart of the KULTSCHITZKY (Argentaffin) cell and innervation of bronchial glands
J. Ultrastructure Res. 12: 668 (1965)

BOAT, T.F.,KLEINERMANN, J.I.
Human respiratory tract secretions.2. Effect of cholinergic and adrenergic agents on in vitro release of protein and mucous glycoprotein.
Chest 67 (2 Suppl.) 32 S-34 S (1975)

BOJSEN-MØLLER, F.
Topography of the nasal glands in rats and some other mammals
Anat. Rec. 150: 11 (1964)
_____ Nasal swell-bodies and cyclic changes in the airpassage of the rat and rabbit nose
J. Anat. 110: 25 (1971)

BRETTSCHNEIDER, H.
Elektronenmikroskopische Untersuchungen an der Nasenschleimhaut
Anat. Anz. 105: 194 (1958)

BÜRGI, H.
Die Viskosität des purulenten und sterilen Sputums bei chronischer Asthmabronchitis
Med. thorac. 21: 156 (1964)
_____ Erste klinisch-experimentelle Erfahrungen mit dem Mucolytikum Bisolvon
Schweiz. med. Wschr. 95: 274 (1965)

BURIAN, K.,STOCKINGER, L.
Elektronenmikroskopische Untersuchungen an der Nasenschleimhaut. 1.Das Flimmerepithel nach lokalen Schädigungen
Acta oto-laryng. 56: 376 (1963)
_____ Elektronenmikroskopische Befunde an der Respirationsschleimhaut. 2.Die Lamina propria des Nasenseptums der Ratte
Mschr. Ohrenheilk. 97: 357 (1963)

CAUNA, N.
Electron microscopy of the nasal vascular bed and its nerve supply
Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. 79: 443 (1970)
_____ Die Ratte als geeignetes Tier in der experimentellen Rhinologie
Laryng. Rhinol. 54: 942 (1975)

CAUNA, N.,HINDERER, K. H.
Fine structure of blood vessels of the human nasal respiratory mucosa
Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. 78: 865 (1969)

CAUNA, N.,CAUNA, D.,HINDERER, K. H.
Innervation of human nasal glands
J. Neurocytol. 1: 49 (1972)

CHAKRIN,L.W.,BAKER,A.P.,CHRISTIAN,P.,WARDELL,J.R.
Effect of cholinergic stimulation on the release of macromolecules by canine trachea in vitro
Am. Rev. Resp. Dis. 108: 69 (1973)

CIRELI,E.
Elektronenmikroskopische Analyse der prä- und postnatalen Differenzierung des Epithels der oberen Luftwege der Ratte
Z. mikr.-anat. Forsch. 74: 132 (1966)

CLARA,M.
Zur Histobiologie des Bronchialepithels
Z. mikr.-anat. Forsch. 41: 321 (1937)

ENGELHORN,R.
Epikrise zur Pharmakologie der Substanz Na 872
Pers. Mitteilung 1976

ENGSTRÖM,H.
The structure of tracheal cilia
Acta Otolaryng. (Stockh.) 39: 360 (1951)

GIESEKING,R.,BALDAMUS,U.
Elektronenmikroskopische Befunde an der menschlichen Bronchialschleimhaut nach Behandlung mit Bisolvon^{R}
Beitr. Klin. Tuberk. 137: 1 (1968)

GROTE,J.J.,KUIJPERS,W.,HUYGEN,P.L.M.
Autonomic innervation of the nasal mucosa
ORL 38: 26 (1976)

GÜRTLER,J.
Erfahrungen mit dem Mucolytikum Bisolvon:
Wirkung auf die Sputumproduktion
Praxis 54: 948 (1965)

HAJEK,M.
Ein Beitrag zur Kenntnis der sogenannten
"intraepithelialen Drüsen" der Nasenschleimhaut
Arch. Laryngol. Rhinol. 17: 95 (1905)

HARADA,Y.,SASAKI,H.,GAAFAR,H.
The effect of an expectorant on the tracheal
mucosa.A scanning-electron microscopic study
ORL 39: 113 (1977)

HAYASHI,M.,HUBER,G.L.
Quantitative differences in goblet cells in the
tracheal epithelium of male and female rats
Am. Rev. Resp. Dis. 115: 595 (1977)

HELMI,A.M.,EL GHAZZAWI,I.F.,MANDOUR,M.A.,SHEHATA,M.A.
The effect of oestrogen on the nasal respiratory
mucosa
J. Laryngol. Otol. 89: 1229 (1975)

HILDING,D.A.,HILDING,A.C.
Electron microscopic observations of nasal
epithelium after experimental alteration of
airflow
Ann. Otol. (St. Louis) 79:451 (1970)

HOLOPAINEN,E.
Nasal mucous membrane in atrophic rhinitis with
reference to symtomfree nasal mucosa
Acta Otolaryng. (Stockh.) Suppl. 227 (1967)

IRAVANI,J.,MELVILLE,G.N.
Wirkung von Bromhexin-Metabolit VIII und einem neuen adrenergen Stoff auf die mukoziliäre Funktion des Respirationstraktes
Arzneim.-Forsch. (Drug-Res.) 24: 849 (1974)

JAHNKE,V.
Ultrastruktur der normalen Nasenschleimhaut des Menschen
Z. Laryng. Rhinol. 51: 30 (1972)

———
Ultrastruktur der Nasenschleimhaut nach Laryngektomie
Arch. Ohr.- Nas.- u. Kehlkopf-Heilkunde 202: 371 (1972)

JAHNKE,V.,THEOPOLD,H.-M.
Elektronenmikroskopische Befunde an der menschlichen Nasenschleimhaut bei Störungen des vegetativen Nervensystems. 1.Ausschaltung des Sympathikus
Laryng. Rhinol. 56: 144 (1977)

JANATUINEN,M.,KORHONEN,L.K.
The effect of a substituted benzylamine (Bisolvon) on mucosubstance production
Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharm. Exp. Path. 265: 112 (1969)

JEFFERY,P.,REID,L.
Intra-epithelial nerves in normal rat airways: a quantitative electron microscopic study
J. Anat. 114: 35 (1973)

———
New observations of rat airway epithelium:a quantitative and electron microscopic study
J. Anat. 120: 295 (1975)

KATZ,S.,MERZEL,J.
Distribution of epithelia and glands of the nasal septum mucosa in the rat
Acta anat. 99: 58 (1977)

KENT,P.W.,WIDDICOMBE,J.G.
Neurophysiological control of glycoprotein secretion in the tracheal epithelium
Biochem. Soc. Trans. 5: 414 (1977)

LENZ,H.
Die räumliche Darstellung von Cilien der menschlichen Nasenschleimhaut mit Hilfe des Rasterelektronenmikroskops
Z. Laryng. Rhinol. Otol. 51: 618 (1972)

MALM,L.
Beta-adrenergic receptors in the vessels of the cat nasal mucosa
Acta Otolaryng. 78: 242 (1974)

MATULIONIS,D.H.,PARKS,H.F.
Ultrastructural morphology of the normal nasal respiratory epithelium of the mouse
Anat. Rec. 176:65 (1973)

MATULIONIS,D.H.
Light and electron microscopic study of the effects of $ZnSO_4$ on mouse nasal respiratory epithelium and subsequent responses
Anat. Rec. 183: 63 (1975)

MERKER,H.J.
Über das Vorkommen Multivesikulärer Einschlußkörper ("Multivesikular Bodies") im Vaginalepithel der Ratte
Z. Zellforsch. 68: 618 (1965)

———
Elektronenmikroskopische Untersuchungen über die Wirkung von N-Cyclohexyl-N-methyl-(2-amino-3,5-dibrom-benzyl)-ammoniumchlorid auf das Bronchialepithel der Ratte
Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 16: 509 (1966)

MERKER,H.J.
Das elektronenmikroskopische Bild der Schleimsekretion in der menschlichen Nasenhöhle und ihre Beeinflussung durch Bisolvon
Dtsch. med. J. 18: 552 (1967)

MESSERKLINGER,W.
Die Schleimhaut der oberen Luftwege im Blickfeld neuerer Forschung
Arch. Ohr.- Nas.- Kehlk.-Heilk. 173: 1 (1958)

MOGENSEN,C.,TOS,M.
Becherzellen bei der Nasenallergie
Laryng. Rhinol. 55: 955 (1976)

MYGIND,N.,BRETLAU,P.
Scanning electron microscopic studies of the human nasal mucosa in normal persons and in patients with perennial rhinitis. 1.Cilia and microvilli
Acta Allergol (Kbh) 28: 9 (1973)

———
Scanning electron microscopic studies of the human nasal mucosa in normal persons and in patients with perennial rhinitis. 2.Secretion
Acta Allergol. (Kbh) 29: 261 (1974)

Mygind,N.
Scanning electron microscopy of the human nasal mucosa
Rhinology 13: 121 (1975)

NOGUEIRA,J.C.,ALVES,J.B.,GODINHO,H.P.
Histological and histochemical aspects of the mucosa of the nasal conchae in the zebu
Acta anat. 94: 119 (1976)

POULSEN,J.,TOS,M.
Goblet cells in the developing human nose
Acta Otolayngol. 80: 434 (1975)

RICHARDSON,K.C.
Electron microscopic identification of autonomic nerve endings
Nature 210: 756 (1966)

RHODIN,J.
Ultrastructure of the tracheal ciliated mucosa in rat and man
Ann. Otol. Rhinol. Lar. 68: 964 (1959)

———
An atlas of ultrastructure
W.B. Saunders comp. Philadelphia 1963

———
Ultrastructure and function of the human tracheal mucosa
Amer. Rev. resp. Dis. 93: 1 (1966)

SCHRAVEN,E.,KOSS,F.W.,KECK,J.,BEISENHERZ,G.
Excretion,isolation and identification of the metabolites of Bisolvon^{R}
European J. Pharmacol. 1: 445 (1967)

SPOENDLIN,H.
Elektronenmikroskopische Untersuchungen am respiratorischen Epithel der oberen Luftwege
Pract. oto-rhino-laryng. 21: 484 (1959)

STOCKINGER,L.
Die Ultrastruktur des Flimmerepithels des Nasenseptums der Ratte
Z. Zellforsch. 59: 443 (1963)

STOCKINGER,L.,CIRELI,E.
Eine bisher unbekannte Art der Zentriolenvermehrung
Z. Zellforsch. 68: 733 (1965)

STURGESS,J.,REID,L.
An organ culture study of the effect of drugs on the secretory activity of the human bronchial submucosal gland
Clin. Sci. 43: 533 (1972)

STURGESS,J.,REID,L.
The effect of isoprenaline and pilocarpine on
a) bronchial mucus-secreting tissue and
b) pancreas,salivary glands,heart,thymus,liver and spleen
Br. J. exp. Path. 54: 388 (1973)

SVEJDA,J.,SAFAR,V.
Das Flimmerepithel im Rasterelektronenmikroskop
Schweiz. Monatsschr. Zahnheilkde 84: 1341 (1974)

TERRAHE,K.
Die Drüsen der respiratorischen Nasenschleimhaut. Eine elektronenmikroskopische und histochemische Studie.
Veröffentl. morphol. Path. (Fischer Verlag)
Heft 81 (1970)

TERRAHE,K.,BACKWINKEL,K.-P.
Elektronenmikroskopische Untersuchungen über die Herkunft des Nasensekrets bei hyperergischer Rhinopathie
Arch. klin. exp. Ohr.-,Nas.-,Kehlk. Heilk. 197: 254 (1970)

TOPPOZADA,H.H.,TALAAT,M.A.
Human nasal epithelium and cellular elements in chronic allergic rhinitis
ORL 37: 333 (1975)
——— The allergic nasal mucosa following vidian neurectomy
ORL 38: 164 (1976)

TOS,M
Mucous elements in the nose
Rhinology 14: 155 (1976)

TREMBLE,G.E.
Milestones in research of upper respiratory cilia
Arch. Otolaryng. (Chicago) 76: 346 (1962)

WILSON,H.,YATES,M.S.
The role of sympathetic nerves in nasal secretion in the cat
J. Physiol. (London) 258: 51 P - 52 P (1976)

7. BILDTEIL

Abb. 1
Übersicht über zwei herauspräparierte Nasensepten von unbehandelten Ratten.Ausgeprägte Gefäßzeichnung der venösen Sinus der Septumschleimhaut auf beiden Präparaten.

Vergrößerung 1 : 7

Abb.2
Septum einer unbehandelten (oben) und einer behandelten Ratte (unten).Dosierung: 50 mg/kg/Tag Na 872 über fünf Tage. Deutlich verringerte Füllung der venösen Sinus des behandelten Tieres mit feiner Gefäßzeichnung.

Vergrößerung 1 : 7

Abb. 3
Septum einer unbehandelten (links) neben dem einer behandelten weißen Maus (rechts).Dosierung: 50 mg/kg/Tag Na 872 über fünf Tage. Extremer Unterschied in der Gefäßzeichnung.Nur der Hauptstamm des Gefäßbaumes zeichnet sich bei dem behandelten Tier deutlich ab.

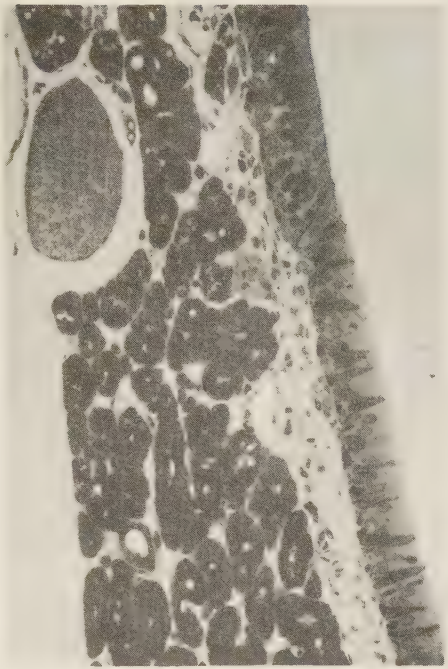
Vergrößerung 1: 14

Abb. 4 und 5
Übersicht über die Septumschleimhaut unbehandelter Ratten. Das respiratorische Epithel wird beherrscht von prall gefüllten Becherzellen mit wabigen Sekretgranula.Die tubulären Drüsen der Lamina propria sind unterschiedlich stark gefärbt.Einige große Ausführungsgänge der serösen Drüsen sind quer getroffen.Die venösen Sinus (Abb. 4) sind prall mit Erythrozyten gefüllt. Färbung: Giemsa

Vergrößerung: 1 : 400

Abb. 6
Übersicht über die Septumschleimhaut einer behandelten Ratte (60 mg/kg Na 872 nach 8 Stunden). Rechts im Bild einige schmale Becherzellen mit stark gefärbten Sekretgranula. Färbung: Giemsa

Vergrößerung: 1 : 400



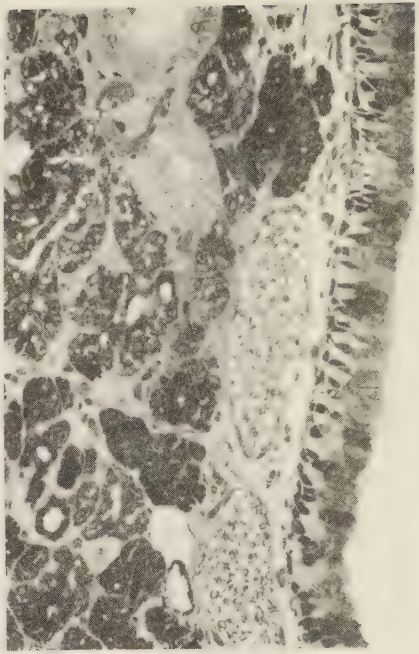
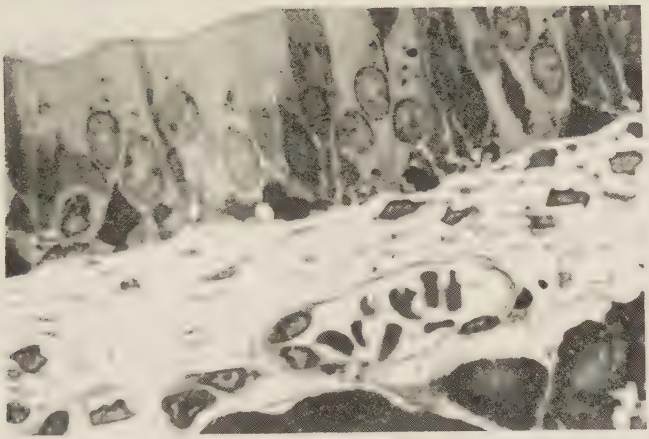


Abb. 7
Respiratorisches Epithel bei höherer Vergrößerung. Dosierung: 60 mg/kg Na 872 nach 8 Stunden. Zahlreiche intensiv gefärbte lysosomenartige Granula in den Flimmerzellen. Färbung: Giemsa

Vergrößerung: 1 : 1600

Abb. 8
Schmale Form der Becherzellen bei behandelten Ratten (30 mg/kg/Tag Na 872 nach 5 Tagen). Die lysosomenartigen Granula in den Flimmerzellen sind leicht vermehrt. Färbung: Giemsa

Vergrößerung: 1 : 1600



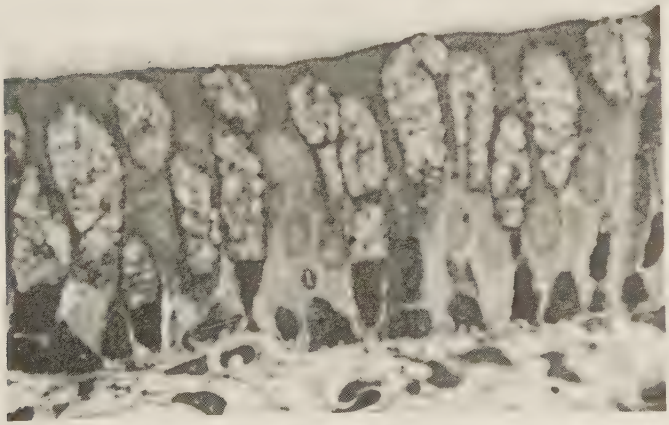


Abb. 9
Elektronenmikroskopisches Bild zweier Becherzellen (BZ) des respiratorischen Epithels des Nasenseptums einer unbehandelten Ratte.Die Zellen sind oberhalb des Kerns (K) dicht angefüllt mit lockeren und überwiegend reifen Sekretgranula (SG). Einige Granula bestehen aus einem dichten Kern mit aufgelockerter Randzone.
Mitochondrien (MT), rauhes endoplasmatisches Retikulum und freie Ribosomen liegen in den basalen Bereichen der Becherzelle um den Kern.

Vergrößerung etwa 1 : 14000

SG

Abb. 10
Apikaler Teil von zwei Becherzellen mit unterschiedlichen Arten von Sekretgranula. Die linke Zelle enthält überwiegend reife Formen mit einer lockeren filamentösen Struktur.Die rechte Zelle ist mit dichteren und unreifen Sekretgranula mit beginnender Auflockerung am Rand angefüllt.

Vergrößerung etwa 1 : 21000

Abb. 11
Übersicht über das respiratorische Epithel einer unbehandelten Ratte mit Flimmerzellen (FZ),Becherzellen (BZ) und einer kegelförmigen Ersatz- oder Basalzelle (EZ). Die Becherzelle besitzt ein elektronendichtes Cytoplasma mit dichtem Kern (K).Die Flimmerzellen mit dem hellen Cytoplasma und einem dichten Cilienbesatz (C) enthalten vereinzelt lysosomenartige Granula (LY).

Vergrößerung etwa 1 : 8000

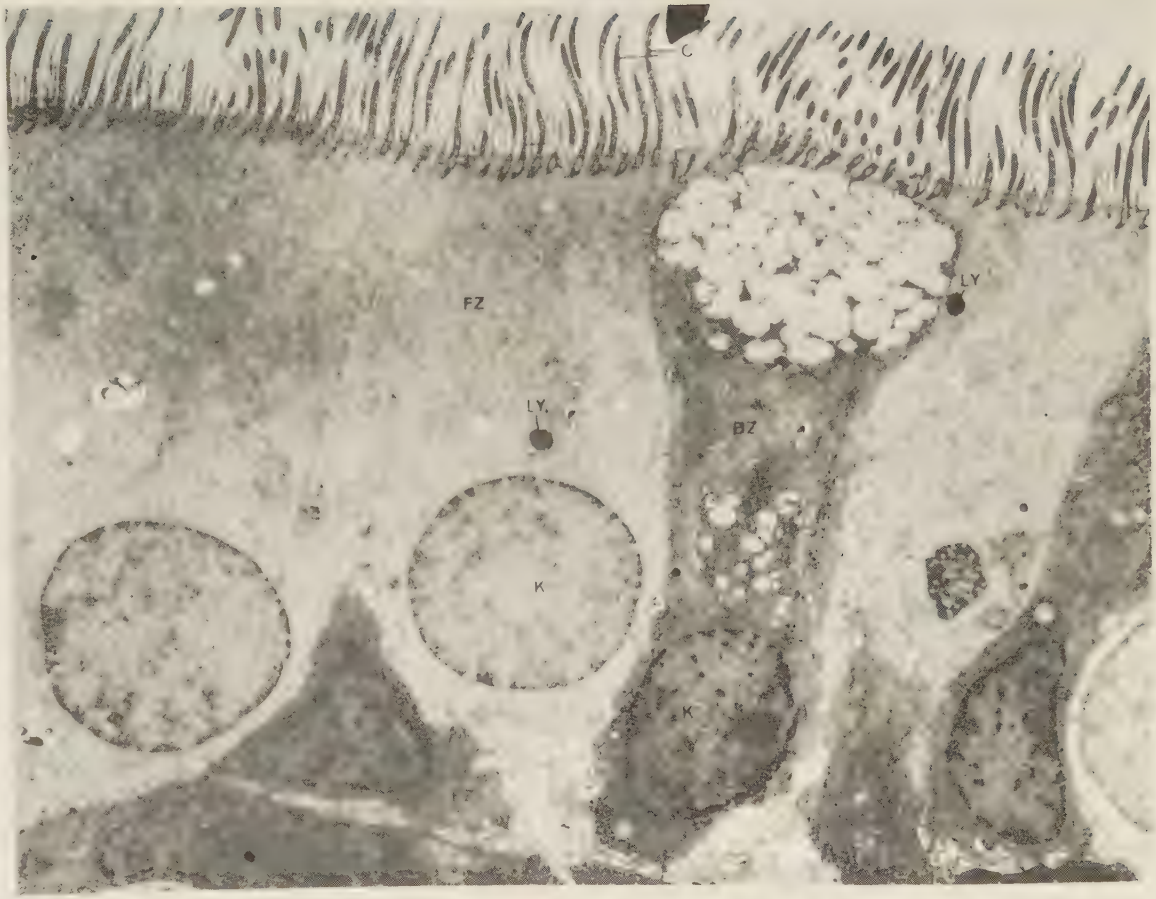

C
FZ
LY
LY
BZ
K
K

Abb. 12
Zwei Ausschnitte von Becherzellen bei höherer Vergrößerung. Elektronendichte lysosomenartige Granula sowie lockere filamentöse Sekretgranula (SG) sind von einer etwa 90 Å breiten Einheitsmembran begrenzt.Das rauhe endoplasmatische Retikulum (ER) ist dicht mit Ribosomen besetzt,die Zwischenräume mit unterschiedlich dichten Sekretvorstufen gefüllt. Eingestreut sind zahlreiche Mitochondrien vom Cristatyp (MT).

Vergrößerung etwa 1 : 54000

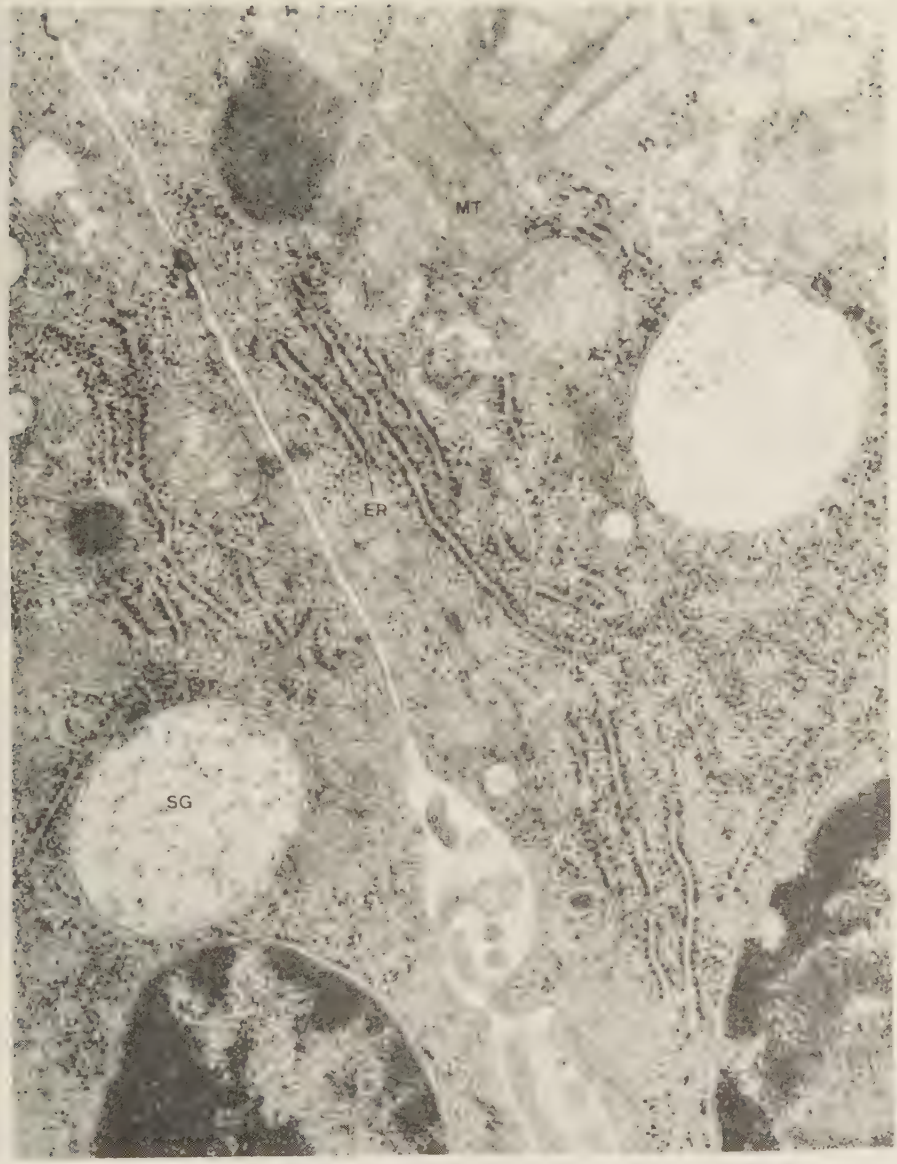

MT
ER
SG

Abb. 13
Kern (K) einer Becherzelle mit schmaler perinukleärer Zisterne.Zwei Nucleoli (Pfeil) treten deutlich hervor.

Vergrößerung etwa 1 : 25000

K

Abb. 14
Übersicht über den basalen Teil des respiratorischen Epithels.Nahe der Basalmembran (BM) liegen zahlreiche marklose Nerven zwischen den Epithelzellen (Pfeile). Die Lamina propria enthält zahlreiche kollagene Fibrillen und Fortsätze von Fibroblasten (F).

Vergrößerung etwa 1 : 17500

MH

Abb. 15
Markloser Nerv (N) mit granulären Vesikeln (Pfeil) im Basalbereich des respiratorischen Epithels,der von den Cytoplasmafortsätzen der benachbarten Zellen umschlungen wird.Die Vesikel sind membranbegrenzt und zeigen zum Teil Auflockerungserscheinungen am Rand. Hemidesmosomen (H), Tonofibrillenbündel (T), Basalmembran (BM).

Vergrößerung etwa 1 : 54000

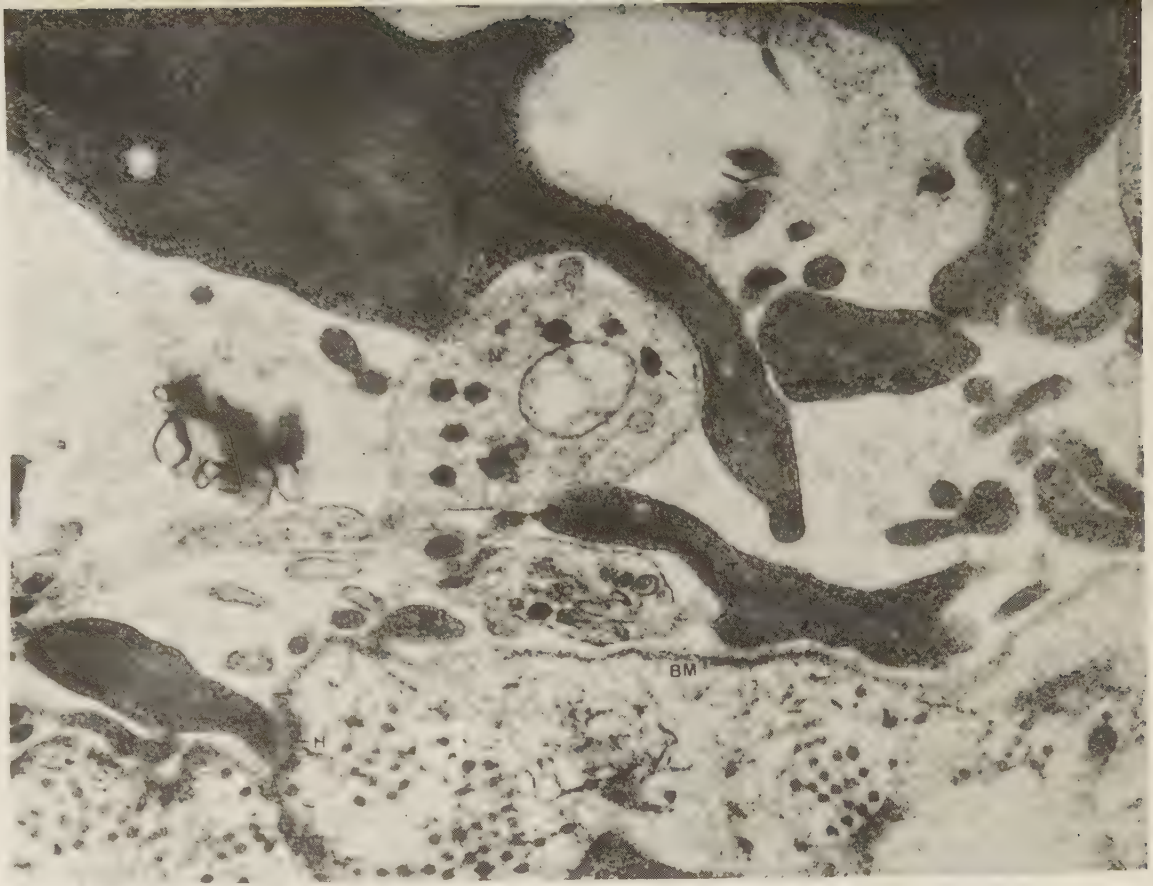

BM

Abb. 16
Nerv mit zahlreichen agranulären Vesikeln (NA) sowie ein Nerv mit einem granulären Vesikel (NG) nebeneinander im Basalbereich des respiratorischen Epithels.

Vergrößerung etwa 1 : 54000

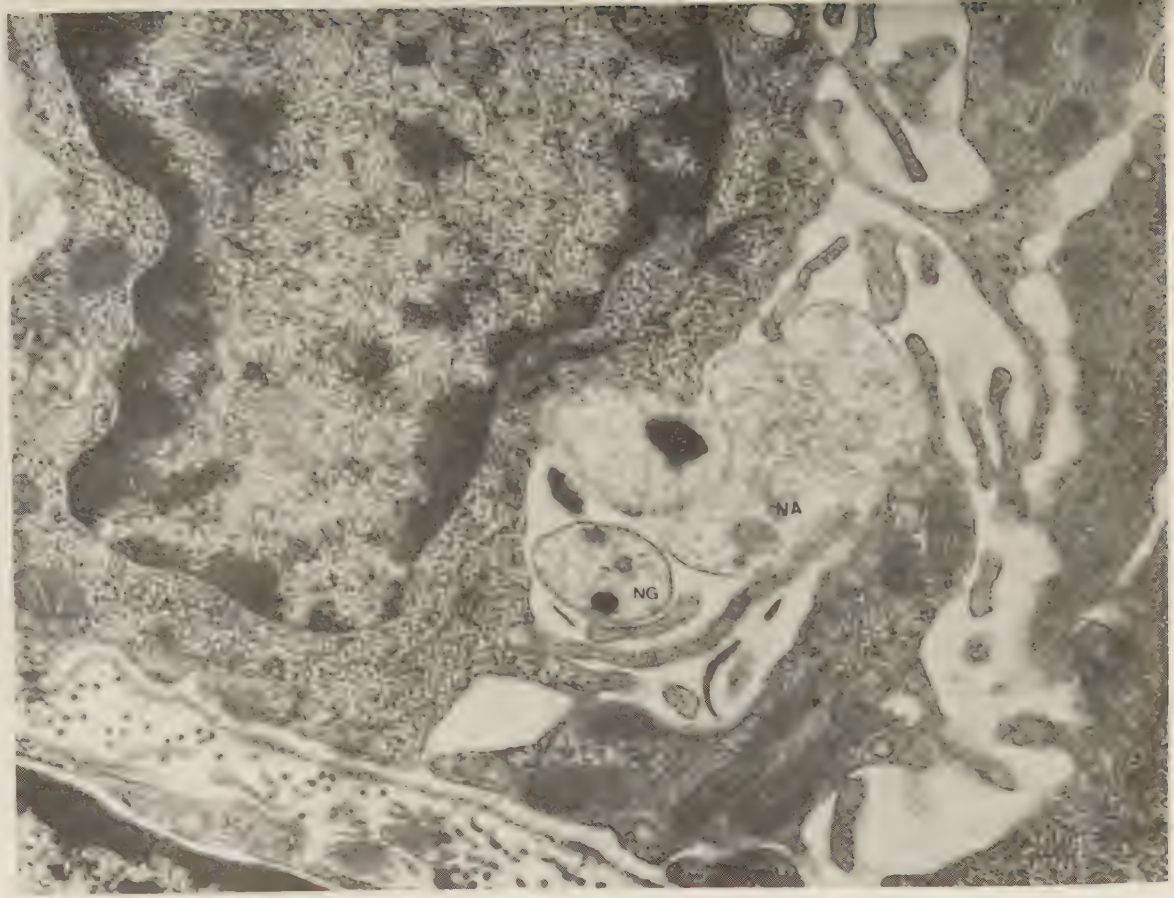

NA
NG

Abb. 17
Zellen einer tubulären Schleimdrüse (Kontrolle) der Lamina propria des Nasenseptums der Ratte. Neben elektronendichten Sekretgranula (Stern) kommen in geringer Anzahl Granula mit lockerem Inhalt (Pfeil) vor. Die Zisternen (Z) des reichlich vorhandenen netzartigen rauhen endoplasmatischen Retikulums (ER) sind mit feingranulären Sekretvorstufen angefüllt. Eingestreut liegen zahlreiche längliche Mitochondrien (MT).

Vergrößerung etwa 1 : 14000

Z
MT

Abb. 18
Markloser Nerv mit granulären (GV) und zahlreichen agranulären Vesikeln (AV) im Drüsenepithel der Lamina propria. Mitochondrium (MT).

Vergrößerung etwa 1 : 70000

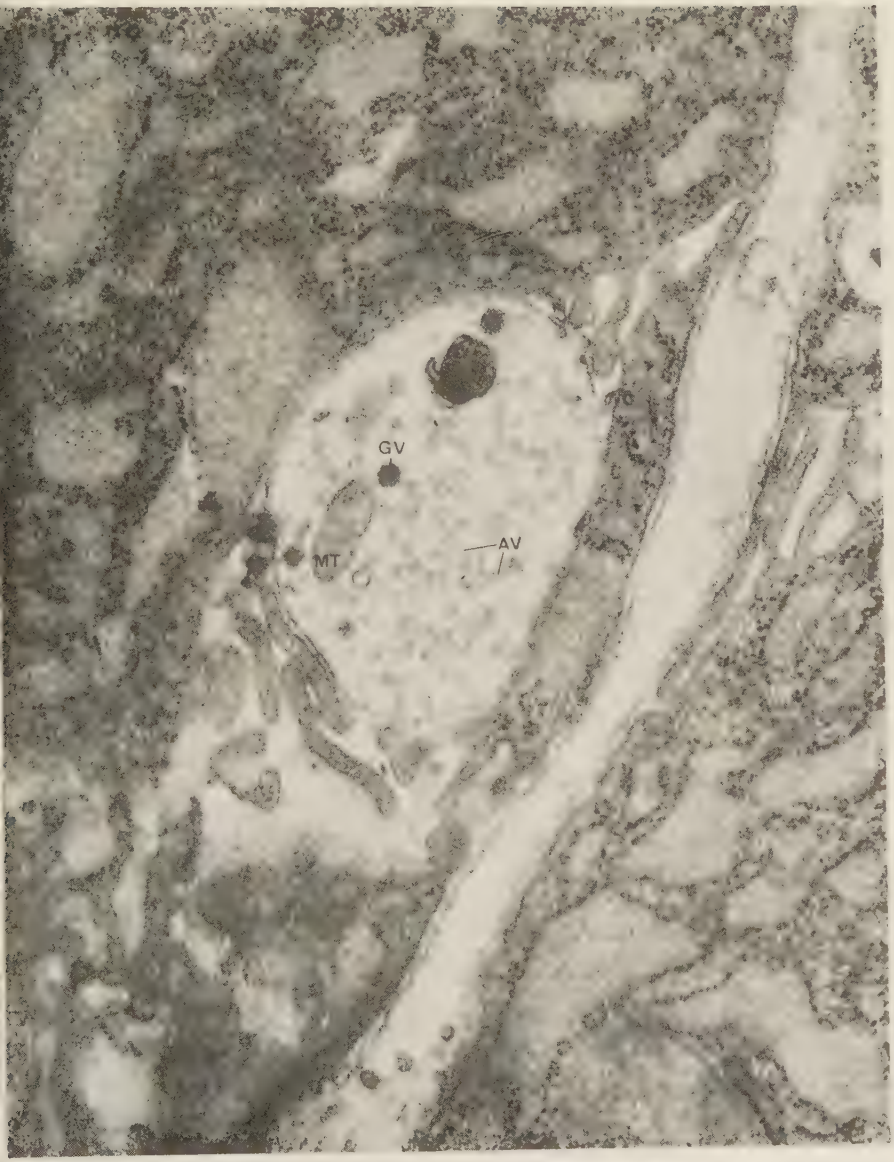

GV
MT
AV

Abb. 19
Übersicht über das respiratorische Epithel einer behandelten Ratte (60 mg/kg Na 872 nach acht Stunden). Es überwiegen schmale Formen bei den Becherzellen mit wenigen lockeren Sekretgranula. Das gut ausgebildete endoplasmatische Retikulum dehnt sich weit nach apikal aus. Einige Zellkerne enthalten einen deutlich sichtbaren Nucleolus (N).Zahlreiche lysosomenartige Granula (L) finden sich sowohl in den Becher- als auch in den helleren Flimmerzellen. Golgi-Feld (G).

Vergrößerung etwa 1 : 7000

Abb. 20
Ausgedehntes Golgi-Feld (G) einer Becherzelle einer behandelten Ratte (60 mg/kg Na 872 nach acht Stunden) mit zahlreichen Vesikeln und Sekretvorstufen unterschiedlicher Dichte.Membranbegrenzter Hohlraum mit vesikulären Strukturen (Pfeil) geringer optischer Dichte.

Vergrößerung etwa 1 : 42000

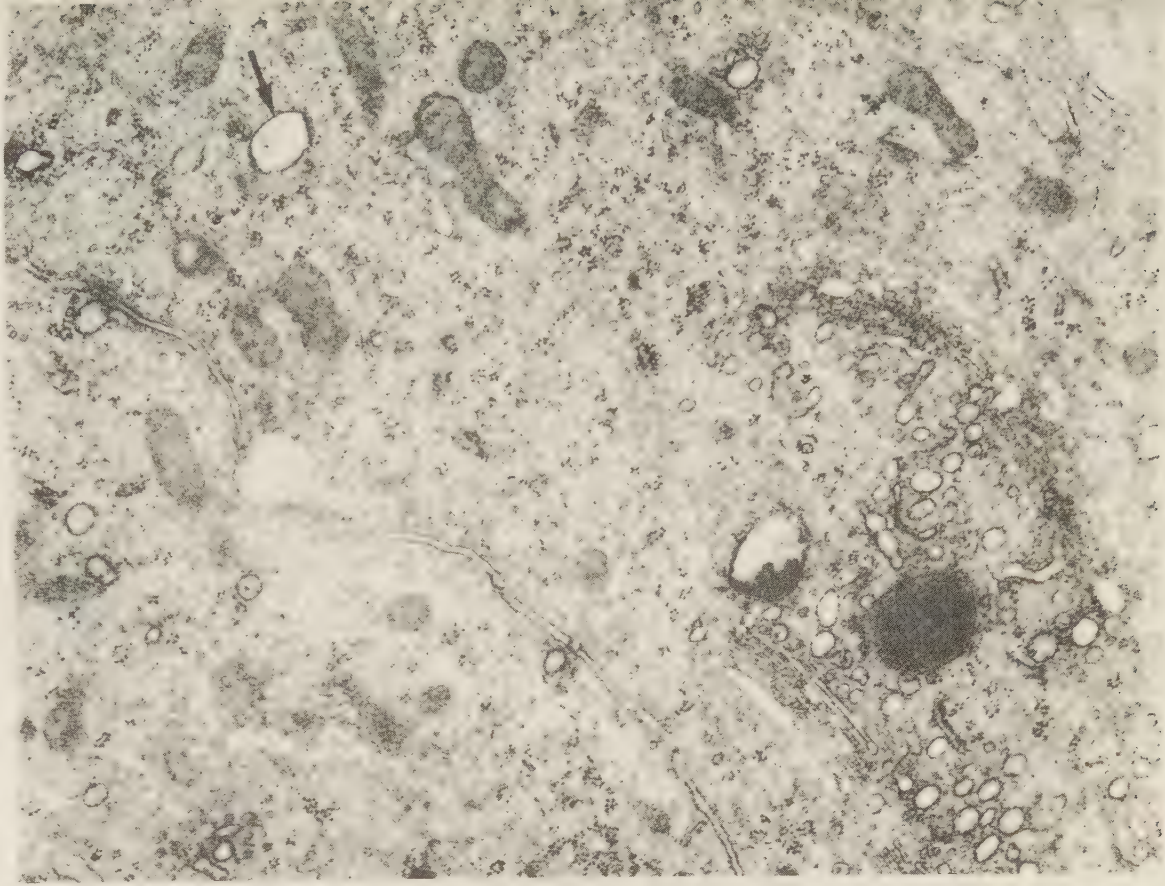


Abb. 21
Übersicht über den apikalen Teil von Zellen des respiratorischen Epithels behandelter Ratten (60 mg/kg Na 872 nach acht Stunden). Die Becherzellen enthalten nur eine geringe Anzahl von Sekretgranula.Die lysosomenartigen Granula (LY) sind dagegen vermehrt.Daneben treten in den Flimmerzellen auch sekundäre Lysosomen mit Membranstrukturen und eingeschmolzenen Zellbestandteilen auf (dicker Pfeil). Vereinzelt stellen sich multivesikuläre Einschlußkörper dar (kleiner Pfeil).

Vergrößerung etwa 1 : 14000

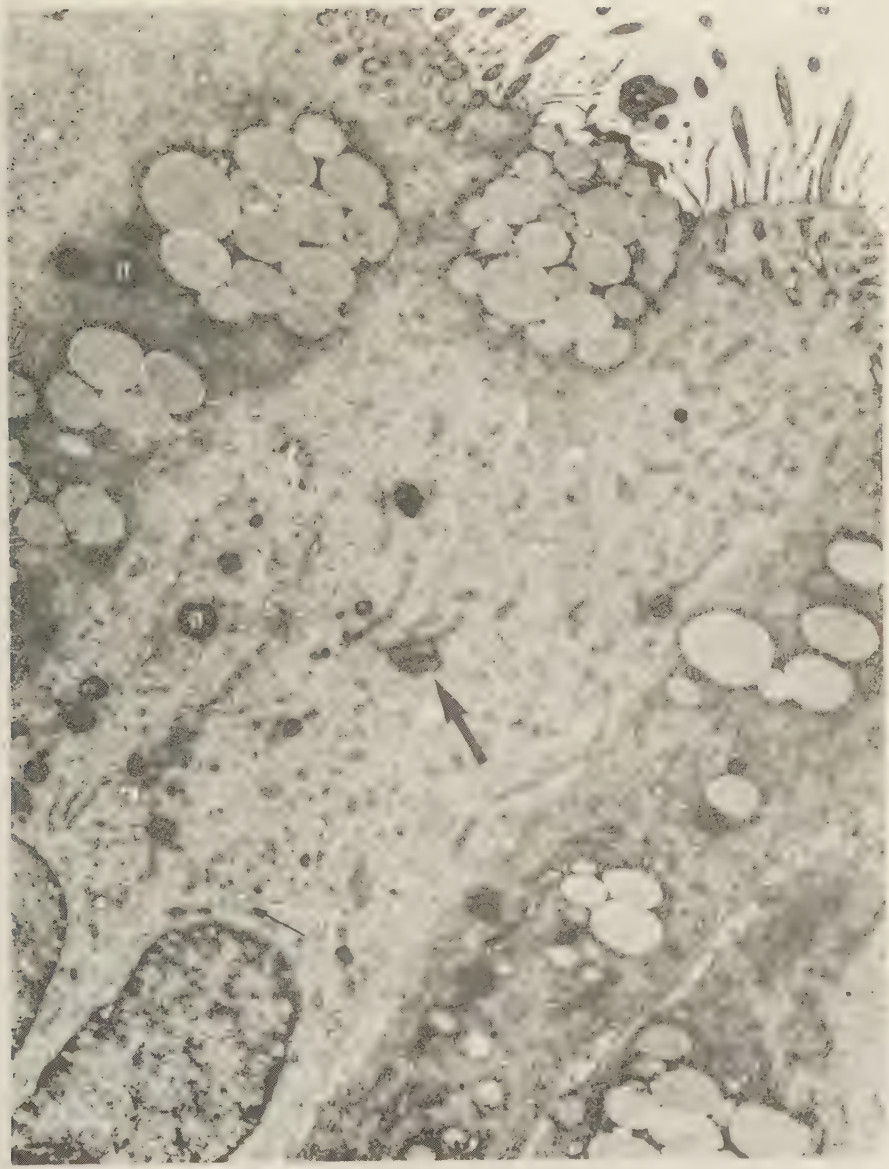


Abb. 22
Sekretbereitung im Golgi-Feld einer Becherzelle einer behandelten Ratte (60 mg/kg Na 872 nach acht Stunden). Neben ausgereiften Sekretgranula (Stern) kommen zahlreiche elektronendichte membranbegrenzte lysosomenartige Granula unterschiedlicher Größe vor. Die endoplasmatischen Räume sind leicht erweitert.

Vergrößerung etwa 1 : 42000

Abb. 23
Basaler Teil einer Becherzelle (60 mg/kg Na 872 nach acht Stunden). Die Zwischenräume des rauhen endoplasmatischen Retikulums sind leicht erweitert (Pfeile). Der Inhalt besitzt eine lockere Struktur.

Vergrößerung etwa 1 : 54000

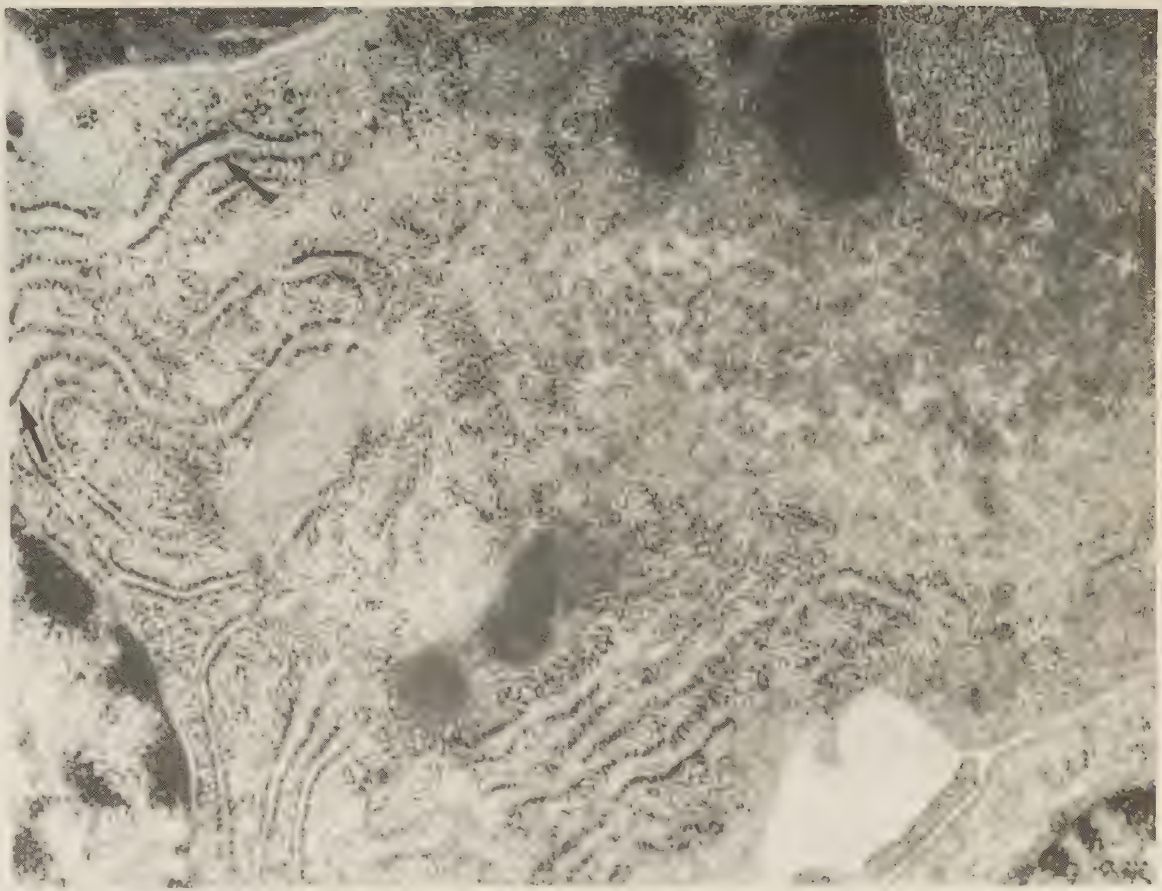


Abb. 24
Zelle mit Bürstensaum oder "brush cell" (BC) einer behandelten Ratte (60 mg/kg Na 872 nach acht Stunden). Die Mikrovilli sind dicker als die der benachbarten Flimmerzelle, das Cytoplasma weist eine höhere optische Dichte auf. Daneben eine atypische Zelle (A) mit einem hellen Cytoplasma und Sekretgranula (Pfeil) sowie zahlreichen lysosomenartigen Granula (Sterne).

Vergrößerung etwa 1 : 14000

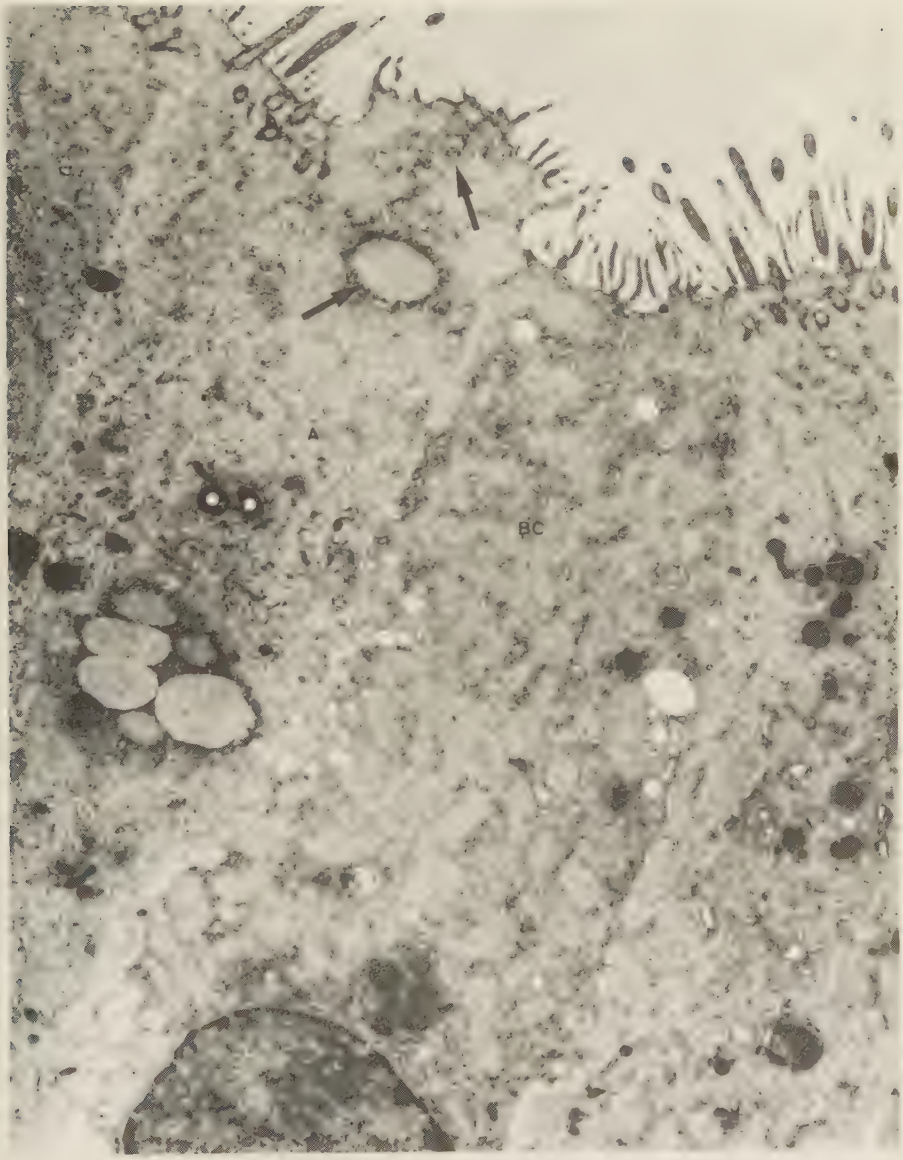

A
BC

Abb. 25
Apikaler Teil der atypischen Zelle aus Abb. 24 bei höherer Vergrößerung.Die kleinen Sekretgranula sind von typischen Membranen begrenzt. Die Oberfläche der Mikrovilli ist zum Teil mit fadenförmigen Strukturen besetzt (Pfeil).

Vergrößerung etwa 1 : 35000

Abb. 26
Schleimdrüsenzellen (Tubuluszellen) einer behandelten Ratte (60 mg/kg Na 872 nach acht Stunden). Parallel geschichtetes endoplasmatisches Retikulum (ER) mit zahlreichen Mitochondrien. Sekretgranula unterschiedlicher Größe und Dichte. Kein Unterschied zur Kontrolle.

Vergrößerung etwa 1 : 15000

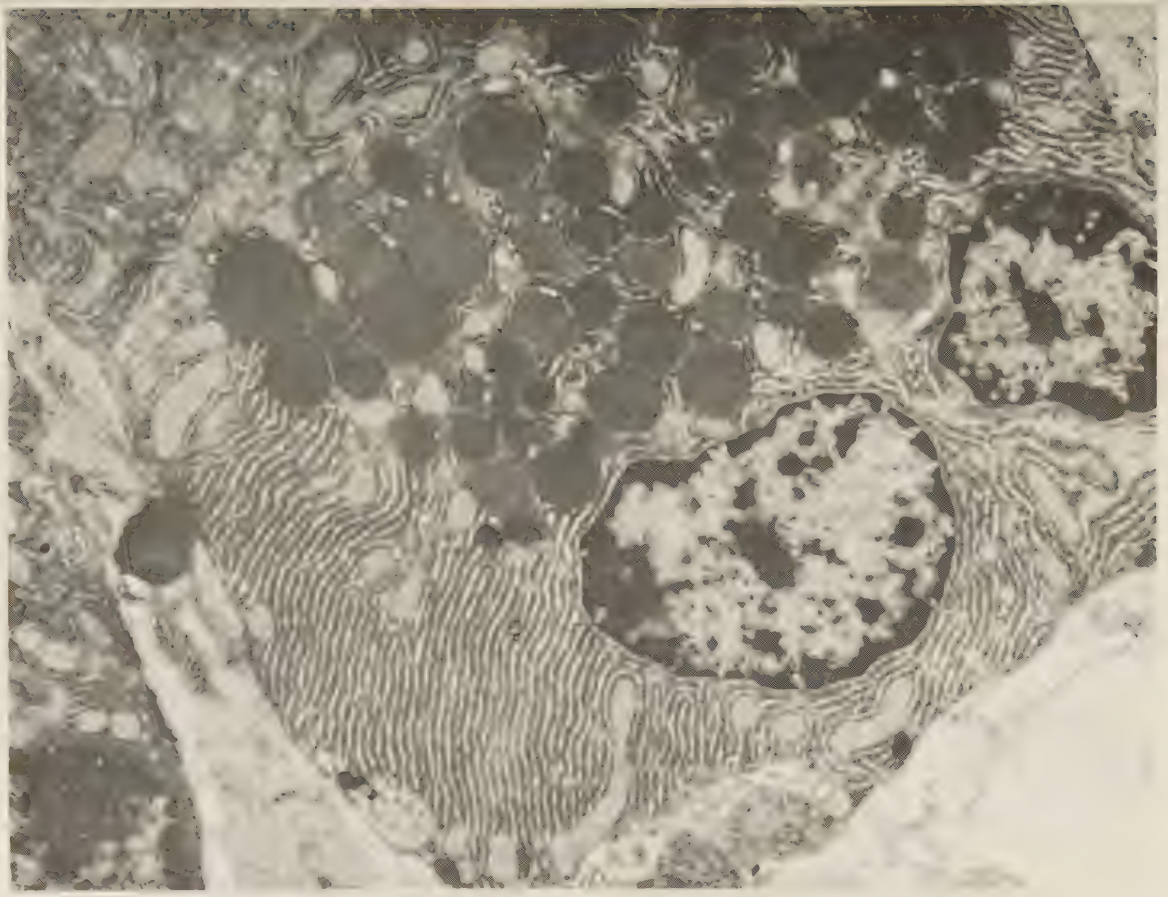


Abb. 27
Übersicht über das respiratorische Epithel einer behandelten Ratte (30 mg/kg/Tag Na 872 nach fünf Tagen). Die Becherzellen sind schmal und enthalten elektronendichte lysosomenartige Sekretgranula in unterschiedlicher Anzahl. In den Flimmerzellen sind die lysosomenartigen Granula stark vermehrt, in denen teils Zellbestandteile eingeschmolzen werden (Pfeil). Dicht unterhalb der etwa 500 bis 1000 Å breiten Basalmembran liegt ein Gefäß mit gefenstertem Endothel (EN).

Vergrößerung etwa 1 : 7000

Abb. 28
Sekretgranula einer Becherzelle einer behandelten Ratte bei starker Vergrößerung (30 mg/kg/Tag Na 872 nach fünf Tagen). Die membranbegrenzten Granula zeigen peripher beginnende Auflockerungserscheinungen ihres Inhalts.

Vergrößerung etwa 1 : 54000

Abb. 29
Apikaler Teil von zwei Flimmerzellen einer behandelten Ratte (30 mg/kg/Tag Na 872 nach fünf Tagen). Basalkörper der Cilien (BK), Vesikel (V), Mitochondrien (MT), Zonula occludens (Pfeil).

Vergrößerung etwa 1 : 70000

BK
V
V

Abb. 30
Flimmerzelle einer behandelten Ratte (30 mg/kg/Tag Na 872 nach fünf Tagen). Lysosomenartige Granula (Stern), eine Art multivesikulärer Einschlußkörper (Pfeil), sowie sekundäre Lysosomen mit Membranstrukturen (L) sind zahlreich vorhanden. Mikrotubuli verlaufen parallel zur Zellgrenze.

Vergrößerung etwa 1 : 54000

Inset
Ausläufer einer Zelle dicht neben dem Kern einer Flimmerzelle. Die elektronendichten Granula zeigen etwa gleiche Größe und Struktur wie die von KULTSCHITZKY-Zellen.

Vergrößerung etwa 1 : 35000

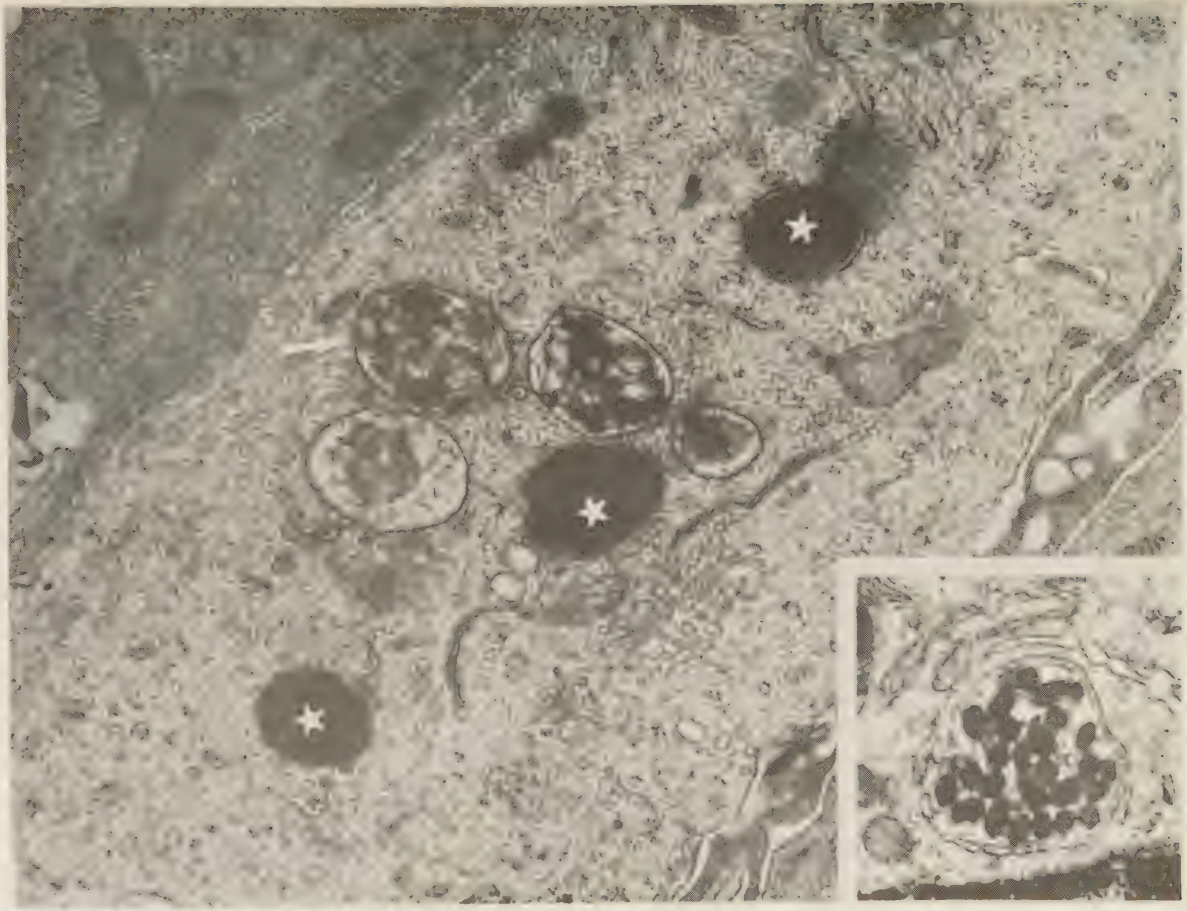


Abb. 31
Dicht gestaffeltes endoplasmatisches Retikulum (ER) einer Becherzelle (30 mg/kg/Tag Na 872 nach fünf Tagen). Daneben ein globulärer Leukozyt (GL) mit zahlreichen etwa 0,5 /um großen elektronendichten Granula (Stern).

Vergrößerung etwa 1 : 35000

Abb. 32
Drüsenzellen einer behandelten Ratte (30 mg/kg/Tag Na 872 nach fünf Tagen). Tubuluszellen mit parallel geschichteten Doppelmembranen des endoplasmatischen Retikulums liegen neben Endstückzellen mit netzartiger Struktur dieser Zellorganellen. Sekretgranula unterschiedlicher Dichte finden sich in beiden Zelltypen,wobei die elektronendichten Formen (Stern) überwiegen. Neben grauen Sekretgranula (X) gibt es kleinere Formen (Pfeile), deren Inhalt dem der endoplasmatischen Zisternen (Z) gleicht. Drüsenlumen (L).

Vergrößerung etwa 1 : 7000

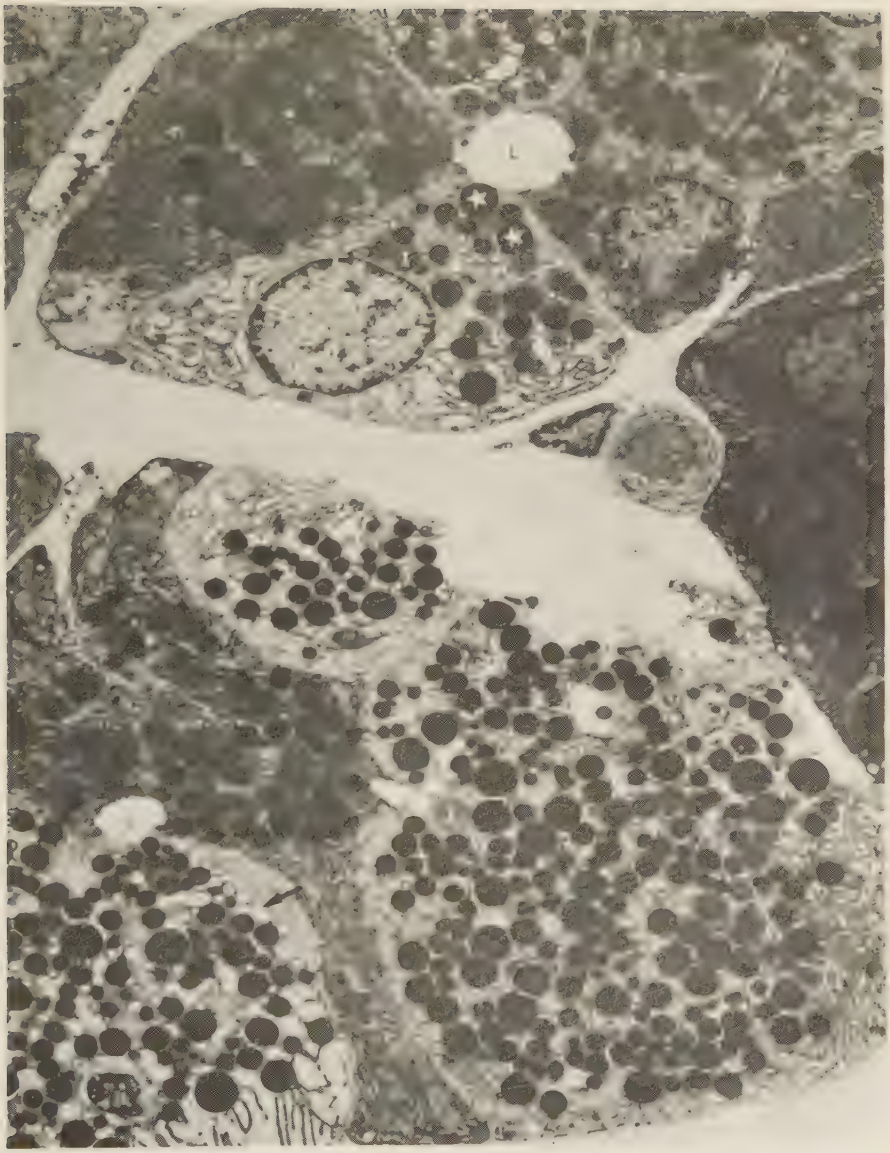
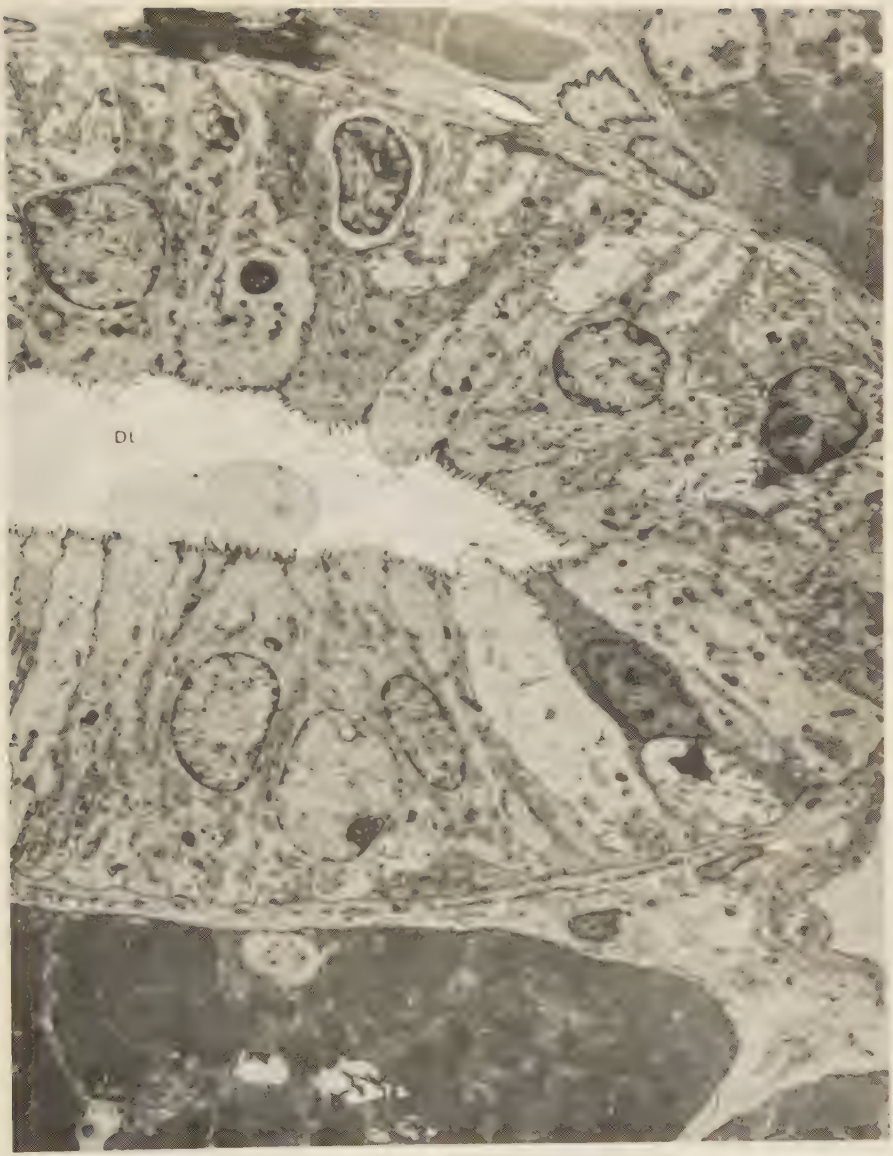


Abb. 33
Ausführungsgang einer serösen Drüse der Septummukosa (30 mg/kg/Tag Na 872 nach fünf Tagen). Die hochzylindrischen Zellen des Epithels zeigen eine unterschiedliche Dichte ihrer Zellkerne und des Cytoplasmas. Auffällig ist die große Zahl von kleinen Vesikeln und lysosomenartigen Granula in einigen Zellen. Lymphozyt (L), Drüsenlumen (DL).

Vergrößerung etwa 1 : 5400


DL

Herrn Professor Dr. med. H.-J. Merker
danke ich herzlich für die Überlassung
des Themas und für die freundliche Hilfe
bei der Durchführung dieser Arbeit.

Mein Dank gilt ebenfalls den Mitarbeitern
des Instituts für Embryonalpharmakologie
der Freien Universität Berlin,besonders
den Damen Fr. U. Krüger, Fr. H. Stürje,
Fr. H. Wohlfeil und Fr. I. Wolff für die
stets freundlich gewährte Unterstützung.

LEBENSLAUF

18.07.1949	geboren als Sohn des Lehrers Erwin Decius und seiner Ehefrau Hildegard, geb. Gläsker, in Herford
Ostern 1956	Einschulung
Ostern 1960	Übergang zum Freiherr-vom-Stein Gymnasium in Bünde
27.05.1968	Reifeprüfung auf dem neusprachlichen Zweig
01.10.1968 bis 25.03.1970	Ableistung des Wehrdienstes
03.04.1970 bis 30.09.1971	Studium der Chemie in Göttingen
01.10 1971	Studium der Zahnheilkunde in Berlin
21.03.1972	Naturwissenschaftliche Vorprüfung
06.02.1973	Eheschließung mit der Zahntechnikerin Rita Decius,geb. Mauritius
03.04.1974	Zahnärztliche Vorprüfung
17.02.1977	Zahnärztliche Prüfung und Beginn mit den Vorbereitungen meiner Dissertation
01.07.1977	Beginn meiner Tätigkeit als Zahnarzt in verschiedenen Kassenpraxen in Berlin

DISSERTATIONSDRUCK WALTER MONATH
Wichurastr. 58c Tel. 030/77547 76/77 1 Berlin 46